

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова  
и Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-  
исследовательский институт морфологии человека»

---

*На правах рукописи*

**Толченникова Вера Владимировна**

**ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ  
ЭФФЕКТЫ ГИППОКАМПАТОМИИ У МЫШЕЙ  
F1 (C57BL/6 X DBA/2)**

03.03.06 – нейробиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Научные руководители:  
д.б.н. Никольская Кира Алексеевна  
д.б.н. Кондашевская Марина Владиславовна

**Москва – 2018**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
Гиппокамп и поведение: экспериментальные данные .....	17
Гуморальные факторы в интегративной деятельности организма.....	28
Гиппокамп как регулятор гормональной активности.....	41
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	49
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	64
<b>Глава I. Психофизиологическая характеристика познавательной деятельности мышей F1 (C57BL/6×DBA/2) в норме и при гиппокампэктомии .....</b>	<b>64</b>
<b>Часть I. Психофизиологическая характеристика поведения деятельности интактных мышей F1 (C57BL/6×DBA/2).....</b>	<b>64</b>
1. Закономерности обучения при организации пищедобывательного поведения.....	64
Обсуждение.....	79
<b>Часть II. Влияние повреждения дорсального гиппокампа на обучение и память мышей F1 (C57BL/6×DBA/2).....</b>	<b>83</b>
1. Закономерности обучения мышей F1 (C57BL/6×DBA/2) с повреждением дорсального гиппокампа.....	83
2. Влияние повреждения дорсального гиппокампа на сохранность сформированного навыка.....	99
3. Оценка влияния гиппокампа на пластические свойства поведения .....	106
Результаты морфологического контроля.....	117
Обсуждение.....	118
<b>Глава II. Нейроэндокринные эффекты поведения мышей F1 (C57BL/6×DBA/2) в норме и при гиппокампэктомии .....</b>	<b>124</b>
1. Гормональные эффекты у интактных мышей .....	124
2. Нейроэндокринные эффекты при повреждении дорсального НРС .....	129
3. Структурно-функциональные особенности в составе мультигормонального ансамбля .....	133
4. Сопряженность активности гормонального ансамбля с психофизиологическими проявлениями .....	137
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	148
ВЫВОДЫ.....	157
СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	159

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** С момента появления первых клинических (Корсаков, 1887), а в дальнейшем и экспериментальных (Klüver, Bucy, 1937) работ в научном сообществе возник повышенный интерес к гиппокампу (НС) как структуре, имеющей отношение к процессам памяти. На основе накопленного материала было порождено немало захватывающих гипотез, среди которых наибольшее распространение получили «стандартная теория консолидации» (Alvarez, Squire, 1994), согласно которой НС отвечает за процесс перевода информации из кратковременной формы в долговременную, «теория распределенного кодирования» (Nadel, Moscovitch, 1997), согласно которой гиппокамп объединяет разрозненные корковые очаги при воспроизведении, а также «теория когнитивной карты» (O'Keefe, Nadel, 1978), в которой этой структуре мозга отводится решающая роль в обработке и хранении пространственной информации.

Однако следует отметить, что, начиная с момента описания первых клинических случаев нарушения памяти, клиницисты по-разному оценивали эффекты повреждения. В то время как одни считали, что в основе наблюдаемых эффектов лежит нарушение процесса консолидации и фиксации информации в долговременную память (Squire, Zola-Morgan, 1991; Meeter, Murre, 2004), другие авторы полагали, что основные дефекты связаны с нарушением механизмов воспроизведения информации (Корсаков 1887, Голанд и др., 1935.). Как выход из сложившейся ситуации была высказана идея о том, что гиппокамп участвует не во всех видах обучения (Vorhees, Williams, 2006; Zots et al., 2012). На основании этого было сформулировано представление о двух системах обучения – гиппокамп-зависимой и гиппокамп-независимой, находящихся в иерархически организованных реципрокных отношениях и конкурирующих за право консолидировать поступающую информацию (Yassaand, Reagh, 2013). Ряд авторов, опираясь на существующую анатомио-цитологическую гетерогенность гиппокампа (Jung, Wiener, McNaughton, 1994; Bannerman, et al., 2004), пытаются объяснить противоречивые данные с локационистских

позиций, связывая дорсальный гиппокамп с пространственным ориентированием (Pothuizen et al., 2004), а вентральный – с висцеральными функциями (Herman et al., 1998).

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что на сегодняшний день фактически не существует такой функции, в реализации которой не принимал бы участия гиппокамп: в проявлении ориентировочной реакции (Виноградова, 1975), пространственной репрезентации и навигации (O'Keefe, Nadel, 1978), формировании эго- и аллостерической репрезентации (Holdstock et al., 2000), модуляции висцеральных функций (Herman et al., 1998), «регуляции» тревожности (Fanselow, Dong, 2010), стресса (Jacobson, Sapolsky, 1991), эмоций и аффективных состояний (Симонов, 1987; Wostrack et al., 2014). В последнее время стали появляться работы, посвященные участию гиппокампа в нейроэндокринной регуляции. Наличие в гиппокампе рецепторов к пептидным гормонам (Lathe, 2001), а также зависимость уровня гормонального фона от функционирования гиппокампа дали основания для формулирования концепции, согласно которой эта структура рассматривается в качестве нейрогуморального интегратора, преобразующего сигналы внутренней среды в адаптивные поведенческие программы, направленные на регуляцию внутреннего состояния (Devidson et al., 2009).

Следует отметить, что в последние десятилетия наметилась четкая тенденция предъявлять повышенные требования к молекулярно-генетическим и нейрофизиологическим методам анализа: Paz et al., 2013 (оптогенетические картирование); Desai, 2010 (мультиэлектродные кисточки); Ando et al. 2014 («прозрачный мозг») при низкой требовательности к методам оценки поведения. Как правило, исследователи используют батарею простых поведенческих тестов типа открытого поля, Т-образного и приподнятого крестообразного лабиринтов и др., основным преимуществом которых является быстрое получение результатов (Frankland et al., 1998; Rainecki et al., 2010). Однако еще в 1949 году Л.Г. Ворониным было показано, что простые модели

непригодны для изучения сложных форм высшей нервной деятельности (Воронин, 1990).

В последнее время исследователи различных направлений все чаще стали поднимать вопрос о необходимости привлечения системного подхода и использования сложных проблемных ситуаций, сопоставимых по своей сложности с человеческой деятельностью, в рамках которого возможно оценивать различные характеристики ВНД – поведенческую, мотивационную, психоэмоциональную и информационную – в рамках единой экспериментальной ситуации.

В связи с этим, в настоящей работе с помощью привлечения системно-информационного подхода, разработанного К.А. Никольской (2010), предпринята попытка оценить психофизиологические и нейроэндокринные последствия гиппокампэктомии у мышей, гибридов первого поколения F1 (C57BL/6 × DBA/2).

**Цель настоящего исследования** изучить психофизиологические и нейроэндокринные особенности познавательной деятельности в норме и при электрокоагуляции дорсального гиппокампа в условиях свободного выбора в многоальтернативной среде у мышей F1 (C57BL/6 × DBA/2).

**Задачи исследования:** 1) изучить у интактных мышей F1 (C57BL/6 × DBA/2) закономерности познавательной деятельности и организации многозвенного пищедобывательного навыка; 2) выяснить эффекты повреждения дорсального гиппокампа на способность к обучению; 3) изучить влияние повреждения на когнитивные процессы, психоэмоциональные проявления, а также характеристики основных нервных процессов возбуждения и торможения; 4) выяснить закономерности процесса воспроизведения памятного следа в норме и при повреждении дорсального гиппокампа; 5) определить участие гормонов – грелина, лептина, нейропептида Y, тироксина (T4), трийодтиронина (T3), кортикостерона, тестостерона – в процессе реализации навыка в норме и при гиппокампэктомии.

**Научная новизна.** Впервые проведена комплексная оценка информационных поведенческих, мотивационных, психо-эмоциональных и нейрогуморальных особенностей познавательной деятельности в пределах единого эксперимента. Впервые удалось установить, что при единстве стратегии обучения тактика ее реализации зависит от целостности НРС: не влияя на способность к запечатлению и сохранности информации, гиппокампэктомия изменяла ход познавательного процесса, направляя его по ассоциативно-обусловленному сценарию в обход аналитико-синтетической деятельности. Выявлено, что гиппокампэктомия изменила характер сопряженности между основными процессами обучения: мотивационной, исследовательской и угасательной активностями. Было обнаружено, что основной дефект процесса воспроизведения, обусловленный гиппокампэктомией, был связан с тем, что при сохранности способности извлекать памятный след, наибольшие трудности возникали при удержании его в оперативной памяти и использовании при реализации навыка. Впервые в рамках исследуемой модели описан гормональный профиль состояния пищедобывательной мотивации в норме и после повреждения гиппокампа. Впервые описаны особенности изменения мультигормонального ансамбля в зависимости от метаболического и когнитивного факторов в норме и после повреждении гиппокампа. Выявлен характер сопряженности гормонального ансамбля с физиологическими и условнорефлекторными характеристиками поведения. Впервые обнаружено, что гормональная активность наиболее четко отражалась в параметрах основных нервных процессов – длительности, интенсивности и подвижности возбуждения и торможения. Показано, что в отличие от физиологического уровня, сопряженность гуморального и условнорефлекторного уровней зависела от целостности гиппокампа. На основании полученных данных сформулировано представление о том, что гиппокамп вовлечен в процессы памяти опосредованно, модулируя метаболических и нейрофизиологических отношений, обеспечивающих устойчивость функционирования памяти при реализации поведения.

### **Теоретическая и научно-практическая значимость работы.**

Многоуровневая оценка показателей обучения в рамках системно-информационного подхода имеет общетеоретическое и практическое значение для повышения валидности результатов, получаемых в доклинических исследованиях. Используемая поведенческая модель позволяет оценивать закономерности нейрогуморального взаимодействия при когнитивной деятельности в норме и при различных хронических и функциональных патологиях, включая информационные перегрузки. Использованный информационный подход на основе символического представления поведения животного позволяет изучать не только общие закономерности проявления ВНД, но и специфику различных этапов аналитико-синтетической деятельности, включая сопряженность процессов распознавания информации и ее использования при организации целенаправленного поведения. Высокие прогностические возможности системно-информационного подхода для выявления дефектов в сфере проявления различных характеристик ВНД при повреждающих воздействиях позволяют рекомендовать его в доклинических тестах.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Вне зависимости от целостности гиппокампа мыши F1 (C57BL/6×DBA/2) способны решить сложную проблемную ситуацию и сформировать четырехзвенный пищедобывательный навык в циклической форме в многоальтернативной среде в условиях свободного выбора. Гиппокампэктомия не повлияла ни на способность к фиксации, ни на сохранение ранее сформированного памятного следа.

2. Динамика познавательного процесса у интактных мышей соответствовала когнитивно-обусловленному сценарию и осуществлялась через порождение различных вариантов последовательностей действий, их сравнения и выбора оптимального решения в результате аналитико-синтетического

процесса. Спровоцированное гиппокампэктомией состояние повышенной возбудимости ЦНС способствовало усилению ассоциативных свойств, обеспечивших развитие познавательного процесса по ассоциативно-обусловленному типу: первый успешно выполненный маршрут фиксировался и сразу же становился основой условнорефлекторного поведения, минуя аналитико-синтетического этап.

3. Негативные эффекты гиппокампэктомии сказались на мотивационной активности, спровоцировали психоэмоциональную уплощенность и привели к усилению инерционных свойств ВНД, обусловив серьезные трудности при воспроизведении памятного следа. Оперированным животным требовались дополнительные «мотивационно-энергетические» усилия, чтобы памятный след не только извлекался, но и удерживался длительное время в оперативном режиме.

4. Вне зависимости от целостности гиппокампа, изученный мультигормональный ансамбль – (грелин, лептин, нейропептид Y, Т3, Т4 кортикостерон, тестостерон) принимал участие в проявлении условнорефлекторного ответа за счет дифференцированного влияния на основные характеристики нервных процессов возбуждения и торможения: длительность, интенсивность, подвижность.

5. Высказывается предположение, что основное участие гиппокампа в познавательной деятельности состоит в обеспечении нервно-гуморальной сопряженности для функционирования основных процессов ВНД.

**Личный вклад автора** состоял в освоении системно-информационного подхода, метода электрокоагуляции, перфузии, изготовлении срезов на микротоме, в проведении экспериментов и получении результатов, обработке полученных данных, подготовке публикаций и докладов на конференции.

**Степень достоверности результатов** подтверждается достаточным количеством экспериментальных животных, большим числом наблюдений, методами исследования. Выводы, сформулированные в диссертации, подкреплены фактическими данными, представленными в таблицах и рисунках.

Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

**Апробация работы.** Данные, полученные в диссертации, были представлены в качестве докладов или стендовых сообщений на XIX Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2012 год); на Восьмом, Одиннадцатом международных междисциплинарных конгрессах «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, Украина (Россия), 2012, 2015); на VI Архангельской международной медицинской научной конференции молодых ученых и студентов (Архангельск, 2013); на 9th International C.I.A.N.S Conference 2014 (Venice, Italy, 2014); Пятой, Шестой международных конференциях по когнитивной науке (Калининград, 2012, 2014); II, III Всероссийской конференции «Гиппокамп и память» (Пушино-на-Оке, 2012, 2015); на конференции «Морфогенез в индивидуальном и историческом развитии: гетерохронии, гетеротопии и аллометрия» (Москва, 2014); на III Всероссийской молодежной конференции с международным участием «Нейробиология интегративных функций мозга» (Санкт-Петербург, 2017).

Материалы диссертации были апробированы на заседании кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова 13 декабря 2017 года.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликована 21 печатная работа: 9 статей в журналах, из них 5 — в изданиях, рекомендованных ВАК, и 12 тезисов.

**Структура и объем работы.** Диссертация включает в себя следующие разделы: введение, главы с изложением обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения, заключения, выводов, списка цитируемой литературы (372 источника). Работа изложена на 195 страницах, содержит 49 оригинальных рисунков и 9 таблиц.

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Не одно тысячелетие человечество осуществляло попытки определить сущность проблемы памяти, однако до сих пор многие вопросы не разрешены. Античная метафора памяти как "следа", впервые сформулированная Платоном, удивительно близка к современным представлениям о механизмах памяти: «Это дар матери Муз Мнемозины (восковая табличка), и, подкладывая его под наши ощущения и мысли мы делаем в нем оттиск того, что хотим запомнить... и то, что застывает в этом воске, мы помним и знаем...» (Платон, цит. по 2007). Эта метафора соединяет в себе проблему фиксации и проблему забывания как стирание «следов» либо отсутствие соответствия между образом, данным в ощущении, и его отпечатком. Любопытно, что некоторые исследователи и по сей день поддерживают эту парадигму (Rudy, 2005).

Подчеркивая специфичность объекта памяти, Аристотель настаивал на том, что между процессами воспроизведения памятных следов и их воспоминанием существует принципиальное различие, поскольку последнее представляет собой воспроизведение неких средних итогов. Хотя память присуща не только человеку, но и животным, воспоминание как феномен, согласно философу, остается прерогативой человеческого разума (Аристотель, IV век до н.э., цит. по Месяц., 2005).

Первые попытки рассмотреть проблему памяти с информационных позиций принадлежат Плотину (III век н.э., цит. по Роговин, 1966), он устанавливает два вида памяти в зависимости от ее объектов: память чувственную, образную (образ есть то, "во что оканчиваются ощущения в душе"), и память интеллектуальную, «память на мысли». В настоящий момент в рамках когнитивного подхода основное внимание сосредоточено на способах обработки и системе представленности знания (Барс, Гейдж, 2014). При этом на структурном уровне выделяют следующие виды памяти: в зависимости от сенсорной модальности – зрительную, слуховую, обонятельную и т.п., в зависимости от содержания – образную, моторную, эмоциональную, в зависимости от уровня организации

запоминания эпизодическую, семантическую, декларативную. В функциональном отношении в зависимости от устойчивости во времени выделяют долговременную, кратковременную и ультракратковременную, в зависимости от установки при запоминании – произвольную и произвольную. Как считается, такая дифференцировка лежит в основе представления о множественной природе памяти, которое во многом обусловлено методическими отличиями.

Из идеалистической философии берет начало еще один принципиальный вопрос, связанный с тем, какие процессы относить к памяти. Августин сформулировал это с наибольшей силой и лаконичностью, заявив: "душа все равно что память" (*animus est ipsa memoria*) (цит. по Роговин, 1966). По мнению автора, такое определение порождает спор о том, какие процессы относить к памяти: подразумевать ли под памятью исключительно процесс запечатления информации, или необходимо включать в понятие памяти также и процесс воспроизведения. Согласно наиболее распространенным на сегодняшний день представлениям, память представляет собой комплекс познавательных способностей и высших психических функций по накоплению, сохранению и воспроизведению знаний и навыков (Kazdin, 2000). Если определять память таким образом, необходимо учитывать, что исследователь судит о памяти исключительно по процессу воспроизведения, которое в свою очередь определяется мотивационно–эмоциональным состоянием.

В 60–х годах XX века в связи с развитием кибернетических представлений большую популярность приобретает компьютерная метафора памяти. В соответствии с ней Atkinson и Shiffrin (1968) формулируют свою трехступенчатую модель временной организации памяти, в которой вновь поступающая информация процессируется сенсорным регистром и оперативным блоком, и только после анализа и селекции попадает в долговременное хранилище, откуда впоследствии извлекается при воспроизведении или воспоминании. Примечательно, что в это же время высказывается прямо противоположная идея – концепция сплошной записи (Penfield, 1975). На основании многочисленных

фактов, полученных при стимуляции мозга у больных, У. Г. Пенфилд с сотрудниками обнаружили, что в состоянии бодрствования стимуляция височных областей приводила к появлению «чувственных галлюцинаций», мыслей, эпизодов из детства. Больные воспроизводили такие эпизоды, о существовании которых сами и не подозревали или которые считали давно забытыми. На основании этих данных автором была высказана идея о том, что все испытанные когда-либо ощущения, даже самые незначительные, записываются в мозге «наподобие киноплёнки».

Отталкиваясь от представлений У.Г.Пенфилда о сплошной записи, К.Прибрам совместно с К.С.Лешли (1948) попытались определить локализацию энграмм. Однако полученные результаты заставили ученых серьезно пересмотреть свою позицию. Основным выводом в экспериментах К.С.Лешли состоял в том, что сохранность памятного следа есть количественная функция всей мозговой ткани. Эти данные позволили К.Прибраму выдвинуть концепцию голографической записи, согласно которой памятный след не хранится в какой-то определенной области мозга, но представлен буквально в каждом нейроне (Pribram, 1971). Сталкиваясь с огромными потоками критики на протяжении прошлого столетия, эта идея получила свое развитие в рамках теории голографических нейронных сетей (Кузнецов, 1992).

Полемическая ось между крайними локализационистскими представлениями (Павлов, 1973; Loeb, 1912) и идеями эквипотенциальности (Lashley, 1948; Pribram 1971 и др.), относительно локализации памятного следа наметилась еще в позапрошлом веке. Следует отметить, что еще в 1863 г. было сформулировано представление, согласно которому процесс воспроизведения по своей сущности и процедуре ничем не должен отличаться от образования впечатлений (Сеченов, цит. по 2003). Под этим понималось, что структура памятного следа – это состояние системы в момент восприятия информации, а воспроизведение – это частичное или полное восстановление этого состояния. Как говорил Иван Михайлович Сеченов, «между действительным впечатлением с его последствиями и воспоминанием об этом впечатлении, со стороны процесса, в

сущности нет ни малейшей разницы.». Оставаясь не востребовавшей в течение целого столетия, эта идея снова получила свое развитие, но уже в виде процесса реконсолидации памятного следа при его реактивации (Bartlett, 1933), но уже в рамках когнитивной парадигмы.

Наиболее остро представление о структурном аспекте памяти возникло в связи с появлением клинических данных. В последнее время приводится большое число работ в подтверждение того, что такие области как лобная, височная, энторинальная кора, гиппокамп (НС), мамиллярные тела играют принципиальную роль в обработке новой информации, ее хранении, закреплении и воспроизведении. Предположение о значении этих структур впервые было выдвинуто С.С. Корсаковым (1890), описавшим этиологию алкогольной полиневропатии с амнестическим синдромом, получившей в дальнейшем название синдрома Корсакова. Этот синдром проявляется в тяжелом нарушении памяти на недавние события при относительной сохранности памяти на более отдаленные события и сопровождается пространственно–временной дезориентировкой со склонностью к конфабуляциям. Кроме того, при данном заболевании С.С.Корсаковым было также отмечено общее ослабление высшей нервной деятельности: увеличение пассивного торможения, затруднение выработки новых условных рефлексов во второй сигнальной системе при относительной простоте выработки условного рефлекса (УР) в первой сигнальной системе. В случае синдрома Корсакова при относительной сохранности неокортикальных областей поражения, в основном, затрагивались структуры круга Пейпеца: гиппокамп, передние ядра таламуса, мамиллярные тела, цингулярная кора.

Поскольку нарушения памяти, наблюдаемые при различных вариантах корсаковского симптомокомплекса, могли быть оценены только по факту воспроизведения пациентом, клиницисты кардинально разошлись в своих оценках сущности наблюдаемого явления. Приверженцы концепции забывания настаивали на нарушении процесса запоминания, т.е. фиксации информации (Ebbinghaus 1885, Аткинсон и Шефрин 1969), в то время как другие, в том числе

сам С.С.Корсаков, опираясь на наличие фактов спонтанного воспроизведения, гипнотических эффектов, настаивали на нарушении процессов извлечения информации (Корсаков 1890, Голанд 1935).

Следует отметить, что нарушения памяти были отмечены при многих нейродегенеративных заболеваниях, затрагивающих в том числе и структуру гиппокампа: склерозе мозговых сосудов у пожилых людей, хорее Хантингтона, биполярных расстройствах, шизофрении, болезни Альцгеймера и Паркинсонизме (Коломеец, 2010). Серьезные дефекты функционирования памяти были описаны В.М. Бехтеревым (1899) у пациента с размягчением Аммонова рога и близлежащих областей гиппокампа, и В.Б. Сквилем и Б. Милнер у пациента НМ с билатеральной резекцией гиппокампа (Scoville, Milner, 1957). По словам исследователей, эти больные в отсутствие общих нарушений личности: общего уровня интеллекта, характера, эмоциональной сферы, и памяти на давние события, «утрачивали способность запоминать новую информацию».

В связи с этими данными внимание исследователей сосредоточилось на гиппокампе – центральной структуре лимбического отдела мозга. Пациенты с билатеральной резекцией гиппокампа не обнаруживали никаких общих нарушений личности: характера, эмоциональной сферы, они адекватно реагировали на приятные и неприятные события. Однако согласно клиницистам, эти реакции нельзя было назвать нормальными, так как и они и вызвавший их повод «исчезают из памяти больного через несколько минут», в связи с чем было выдвинуто предположение о том, что с момента операции больные не запоминают новой информации (Scoville and Milner, 1957). Однако, как показали более поздние исследования, это было справедливо далеко не во всех случаях. Больные с поражением НРС и прилегающих к нему височных областей сохраняли возможность обучаться процедурным навыкам по преследованию цели (Cohen et al., 1985) и ускоряли реакцию на повторяющиеся стимулы (Willingham et. al., 1989). На этом основании было выдвинуто предположение о том, что при гиппокампэктомии селективно поражается вербальная и семантическая память.

В последнее время появляется все больше клинических данных об уменьшении объема гиппокампа при таких нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, Хорея Хантингтона, сопровождающихся значительным снижением нейрогенеза в зубчатой фации (Winner, Winkler, 2015). При изучении болезни Альцгеймера, эти анатомические изменения в НРС протекали на фоне выраженных нейродегенеративных изменений в нем (Apostolova et al., 2006).

Несколько более сложная картина изменений в НРС на макроанатомическом уровне была выявлена для биполярных расстройств. Так, если при маниакально–депрессивном психозе объем гиппокампа не всегда изменялся (Blumberg et al., 2003), то при депрессии наблюдалось уменьшение его объема, зависящее от времени начала заболевания (Коломеец, 2010). Кроме того, было показано влияние антидепрессантов на процесс нейрогенеза в НРС и усиление нейрогенеза во время типов поведения, характерных для поведенческих эффектов антидепрессантов, что по мнению авторов косвенно подтверждало представления о причастности гиппокампа к проявлению депрессии и тревожности (Miller and Hen, 2015).

Исследования гиппокампа при шизофрении позволили получить достаточно убедительные доказательства его важной роли в патогенезе заболевания: снижение объема и изменение формы НРС (Коломеец, 2010), нарушение возбуждающей глутамат– и тормозной ГАМК-эргической передачи сигнала внутри гиппокампа (цит. по Коломеец, 2010), снижение нейрогенеза в гиппокампе (Gonçalves, Schafer, Gage, 2016). Выключение гена DISC1, предположительно связанного с симптомами шизофрении, также снижало нейрогенез в НРС (Kvajo et al., 2008). Однако некоторые исследователи считали, что уменьшение объема НРС скорее было связано с сопутствующими шизофрении нейэндокринными нарушениями, такими как полидипсия и гипонатриемия (Коломеец, 2010). При этом как позитивные, так и негативные симптомы заболевания сопровождались когнитивными нарушениями, характерными для гиппокампального синдрома,

такими как снижение внимания в опытах с латентным торможением (Cohen, et al., 2004) и дефицитом сенсорного фильтра (Adler, et al., 1998).

Однако есть определенные сложности при анализе клинических данных. Во-первых, при увеличении точности методов оценки (или при возрастании времени после операции) увеличивался период ретроградной амнезии. Так, интервал ретроградной амнезии у пациента НМ сначала оценили как несколько лет (Corkin, 1984; Scoville, Milner, 1957), потом несколько десятилетий (Corkin, 2002), а в дальнейшем выявили тяжелейшую ретроградную амнезию без градиента – «не мог вспомнить ни отца, ни матери» (Steinvorth, Levine, Corkin, 2005).

Как отмечают многие исследователи, еще одна сложность связана с тем, что при нейродегенеративных заболеваниях, захватывающих НРС, патологические процессы также затрагивали и другие области мозга. Исследователь сталкивается с неразрешимой трудностью, поскольку у больных эпилепсией контуры, в которые вовлечен НРС, претерпевали серьезные морфологические изменения (разрастание аксональных окончаний, образование нетерминальных синапсов, массовая гибель клеток) (Sutula, 2002). Любопытно, что при таких драматических изменениях у подобных больных не наблюдали признаков нарушения пространственного ориентирования. В этом отношении огромную значимость приобретают исследования на *животных моделях*.

## **Гиппокамп и поведение: экспериментальные данные**

Анатомическая особенность структуры гиппокампа состояла в том, что его рассматривали как центральную структуру лимбической системы, высшего центра интеграции интероцептивной информации по мнению ряда исследователей (Конорский, 1970). С другой стороны, НРС оказался билатерально связан практически со всеми отделами неокортекса (через не прямые входы от третичных и ассоциативных зон через энторинальную кору), высшим центром интеграции экстероцептивной информации. С гистологической точки зрения специфическая особенность НРС как коры – малое число клеточных слоев (3) с относительно большим количеством вложенных друг в друга внутренних возбуждающих контуров (Nieuwenhuys, Voogd, van Huijzen, 2008). Наконец, открытие интенсивного нейрогенеза во взрослом состоянии в зубчатой фасции гиппокампа (Eriksson, Perfilieva, Bjork–Eriksson, 1998; Spalding, Bergmann, Alkass, 2013) сделало НРС самой загадочной структурой мозга.

Методические трудности постановки эксперимента для изучения НРС связаны с тем, что эта структура не имеет непосредственной связи с сенсорными и моторными путями мозга, что, согласно О.С. Виноградовой (1975) открывает широкий простор для генерации различных концепций и гипотез. Именно поэтому последовавшие за клиническими данными многочисленные экспериментальные исследования выявили участие НРС практически во всех проявлениях жизнедеятельности организма: в обеспечении ориентировочного рефлекса (Vinogradova, 1965) пространственной репрезентации и навигации (O'Keefe, Nadel, 1978), консолидации информации (Alvarez, Squire, 1994), в регуляции базовых потребностей и влечений (Симонов, 1987), модуляции психоэмоциональных проявлений (Симонов, 1981) и др. Однако многообразие существующих представлений о роли гиппокампа не дает объяснения противоречивым, подчас взаимоисключающим фактам, полученных в экспериментах по удалению гиппокампа в различных ситуациях.

Наиболее характерными особенностями поведения при гиппокампэктомии оказались повышение общей двигательной активности (Пигарева, 1978), усиление ориентировочных реакций, трудности их угашения, появление в поведении персевераций (Mickley et al. 1989), сниженный уровень реакций страха (Chen, Kim, Thompson, 1996). Однако существуют работы, оспаривающие изменение общей локомоторной активности и снижение количества оборонительных проявлений (Deacon, Croucher, Rawlins, 2002).

По мнению ряда исследователей, гиппокампэктомия оказывала существенное влияние на так называемое «видоспецифическое» поведение. Так, мыши переставали зарывать корм в подстилку, переносить гранулы из кормушек в домашнюю клетку, демонстрировали серьезные дефекты в конструкции гнезда (Deacon, Croucher, Rawlins, 2002). Гиппокампэктомированные кедровки, в отличие от интактных, после отсадки на 30 мин из вольера перерывали подряд всю мшистую подстилку и случайно находили кладовые (Крушинская, 1966).

Ученые пришли к консенсусу относительно того, что следствия повреждения НРС модально неспецифичны как в отношении сенсорных модальностей, так и в отношении двигательной координации (Deacon, Croucher, Rawlins, 2002). Прооперированные мыши, также как и контрольные, успешно совершали вертикальный поворот в узкой трубке, удерживали грузик передними лапками, оставались в перевернутом положении на металлической решетке и висели на турнике (Deacon, Croucher, Rawlins, 2002).

Однако мнения исследователей расходятся относительно реакции на подкрепление: так, в опытах Deacon потребление глюкозы после гиппокампэктомии не отличалось от контрольной группы (Deacon, Croucher, Rawlins, 2002), в то время как в других лабораториях были получены прямо противоположные данные (Xia et al. 2016). Ряд авторов отмечали, что и пищевые, и оборонительные условные рефлексы после разрушения НРС оставались сохранными, даже если обучение требовало относительно сложного дифференцирования зрительных и пространственных раздражителей (Траах, Thompson, 1969). Другие, напротив, наблюдали «плоскую» ретроградную

амнезию или некоторый ее градиент в зависимости от объема поврежденной ткани и типа предложенной задачи (Kim and Fanselow, 1992). Так, например, после 15–ти сочетаний звука с ударом током, крысы, которым удалили дорсальный гиппокамп (dHPC 25%) через день после обучения переставали замирать, в то время как другие, которым dHPC удалили на 7–28-й день после обучения замирали в ответ на условный стимул. По мнению авторов, эти результаты свидетельствуют о градиенте амнезии в результате удаления HPC. В другой работе, где удаляли не только дорсальный, но и вентральный HPC (v&dHPC (80%), на 3 и 98-й день после обучения в водном тесте Морриса время поиска платформы обеих групп резко превышало контрольный уровень и не отличалось от такового у необученных животных (Bolhuis, Stewart, and Forrest, 1994).

Следует отметить, что многие авторы принимают отсутствие реакции за отсутствие памятного следа, однако соответствие между памятным следом и внешним проявлением не столь очевидно. Например, как было продемонстрировано в опытах Е.Амельченко с соавторами (Amelchenko, Zworykina, Bezriadnov, 2012) после процедуры напоминания (удар током без условного стимула в новой обстановке) крысы с подавленной экспрессией ранних генов начинали демонстрировать ранее проявляемую реакцию застывания в ответ на условный стимул.

Отсутствует также единое представление и относительно влияния HPC на процесс выработки условных рефлексов. Ряд авторов настаивает на сохранности способности к обучению как пищевых, так и оборонительных условных рефлексов, как по классической, так и инструментальной методике. Например, у кошек, лишенных HPC, для выработки простых пищевых и оборонительных рефлексов требовалось всего 5–20 сочетаний. Однако после гиппокампэктомии отмечалось замедление стабилизации условных рефлексов, выражавшееся в длительных колебаниях латентных периодов, даже после 100–200 сочетаний раздражителей, которые авторы связали с усилением ориентировочного рефлекса (Воронин, Семенова, 1968). В относительно простых лабиринтах (Т, Y, X) у

животных исчезало как спонтанное, так и вырабатываемое чередование (Thomas, 1971). Если контрольные животные уже до начала выработки рефлекса попеременно заходили то в одну, то в другую ветвь лабиринта, находя подкрепление, и эта реакция закреплялась, гиппокампэктомированные особи обнаруживали необычайно устойчивые персервации, и даже болевым раздражителем нельзя было заставить их изменить направление.

Некоторые авторы полагают, что после удаления НРС нарушается выработка форм поведения, опирающихся на фиксацию сложных зрительно–пространственных отношений и исключающих прямые отношения между пусковым сигналом и ответной реакцией. Так, оказалось, что крысы с повреждением дорсального НРС не в состоянии отыскать скрытую под водой платформу (Morris, Garrud, Rawlins, 1982), но прекрасно обучались реакции застывания в ответ на условный сигнал (Wiltgen, Sanders, Anagnostaras, 2006).

Данные о выработке дифференцировок у гиппокампэктомированных животных не менее противоречивы. Некоторые авторы не выявляли нарушения простого дифференцирования, при том, что упрочение дифференцировок происходило дольше (Wilde, Blampied, 1972). Обезьяны с разрушенным НРС справлялись с дифференцированием двух зрительных фигур также, как и в норме, но при увеличении числа дифференцировочных сигналов (до 4–х при одном положительном) их реакции резко ухудшались (Douglas et al, 1969). М. Л. Пигаревой (1978) был показан эффект облегчения выработки условнорефлекторного переключения у крыс, причем не только разнородных условных рефлексов (с пищевого на оборонительный), но и однородных условных рефлексах (с пищевого на пищевой).

Одним из ярких эффектов гиппокампэктомии принято считать невозможность обучения в ситуации с низкой вероятностью подкрепления. В опытах М.Л.Пигаревой было показано (1978), что, несмотря на изменение динамики обучения, в ситуации высокой вероятности подкрепления (100 и 50%) гиппокампэктомированные крысы успешно обучались побежке к кормушке,

однако выработка в условиях низкой вероятности (33% и 25%) оказалась для них недоступной.

Весьма знаменательным событием в истории экспериментального изучения НРС было обнаружение «клеток места», учащающих свои разряды (от одного спайка в секунду до 100Гц) при попадании животного в определенный локус экспериментального пространства (O'Keefe and Dostrovsky, 1971). В свободном поведении у бодрствующих крыс в областях CA1–CA3 НРС этот эффект не зависел ни от направления перемещения животного (Muller, 1996), ни от общей освещенности (Kentros, Agnihotri, Streater, 2004). Паттерны активности клеток места оказались чувствительны в отношении пространственных изменений (Muller, 1996). Позже было выяснено, что у больных с двусторонним повреждением НРС существенно нарушалось опознавание объектов при смещении относительно начального положения (King, Burgess, Hartley, 2002), при относительно сохранных возможностях опознавать объекты в исходной позиции. В отсутствие патологии время опознавания объекта при изменении угла сдвига незначительно менялось пропорционально углу сдвига между начальной и конечной точкой зрения (Diwadkar, McNamara, 1997). Эти данные позволили исследователям выдвинуть гипотезу о существовании в НРС модели пространства окружающей среды – пространственной карты (O'Keefe & Nadel, 1978). Авторы рассматривали НРС как центр системы мозговых образований, моделирующих мир в трехмерном евклидовом пространстве. По мнению авторов, события, происходящие в окружающей среде, при участии гиппокампа фиксировались во времени и пространстве.

Как считает О'Кифф, НРС – это место аллостерической системы координат, репрезентирующей окружающее пространство вне зависимости от текущего положения и прочих «эгоцентрических параметров». В соответствии с этой теорией, гиппокамп запоминает аллоцентрическое представление пространственных локусов (Burgess, Maguire, O'Keefe, 2002) или запоминает и хранит пространственно–временной контекст эпизодов (King, Burgess, Hartley, 2002). Однако, как было показано позже, условный стимул может вызвать

реконфигурацию активности клетки места даже в том случае, если внешняя обстановка окажется неизменной (Moita et. al., 2004). В связи с этим, теория пространственной карты была переформулирована в рамках теории когнитивной карты (Eichenbaum et. al., 1999), согласно которой обработка информации в НРС имеет не строго пространственный, но более общий характер (Jeffery et. al., 2003), представляя собой не память о пространстве, а пространство памяти (Eichenbaum et. al., 1999).

Следует отметить, что еще в 70–х годах прошлого столетия считалась доказанной точка зрения о том, что при разрушении и стимуляции НРС и связанных с ним основных лимбических структур наблюдается нарушение «общего фактора памяти» – способности регистрировать любую новую информацию, независимо от ее модальности и формы воспроизведения (Pribram, 1972). Так, на основе регистрации нейронной активности НРС у японских макак в момент 1) предъявления стимула, 2) в период задержки, 3) в момент выбора кнопки, 4) при нажатии на кнопку, и 5) при подкреплении или его отсутствии (Watanabe, Niki, 1985) был сделан вывод о том, что основной функцией гиппокампа является фиксация памяти (Olton et al., 1979), причем эти функции сходны у человека и высших животных (Sahgal, Iversen, 1978 ).

На основе этих данных в рамках структурной парадигмы была предложена стандартная теория консолидации, согласно которой НРС (в более поздних версиях теории не только НРС, но и прилегающие области височной доли) является временным хранилищем вновь поступившей информации (Atkinson, Shiffrin, 1968). На начальных этапах обучения нейронные ансамбли НРС активируют пространственно разнесенные области неокортекса, которые при повторной активации становятся все более связанными между собой, то есть способными коактивироваться в отсутствие НРС (Alvarez, Squire, 1994). Исследователи приходят к заключению, что НРС необходим для процесса консолидации информации, в отсутствие которого фиксация новой информации невозможна. Эта гипотеза допускает продолжительность процесса консолидации в течение десятилетий, что не очень оправдано с точки зрения адаптивности

функционирования живой системы, как было остроумно замечено (Meeter, Murre, 2004). При этом, как оказалось, установление представительства обучающего события в неокортексе происходит в течение 0.5 сек. (Miller, Matzel, 2000).

В связи с этим была предложена альтернатива стандартной теории – теория множественных следов (Nadel, Moscovitch 1997), согласно которой НРС – это не буфер новой информации, а постоянное хранилище байдинг-кодов (коды пространственного контекста событий и\или индексы нейронов в ассоциативной коре), причем при каждом воспоминании (воспроизведении) автоматически создаются новые байдинг-коды. Согласно этому, чем старше память, тем больше кодов накапливается в гиппокампе и в ассоциативной коре, и тем устойчивее они при повреждении. Можно встретить различные варианты модификаций данной теории, например, теория «сильных и слабых следов» (Rudy, Biedenkapp, O'Reilly, 2005). Согласно данной концепции, участие этих структур в поддержании и организации памятного следа есть не только функция времени (новый след, старый след), а функция «силы» памятного следа, как утверждают авторы, т.е. «функция забывания». Так, если памятный след является «новым и сильным», участие гиппокампа в поддержании памятного следа велико, а префронтальной коры — сравнительно мало. Это соотношение меняется на противоположное, когда включаются процессы забывания и памятный след становится «старым и слабым».

Одним из ярких изменений в поведении у гиппокампэктомизированных животных можно считать феномен нарушения ориентировочно-исследовательской деятельности, который выражался в усилении двигательной активности в открытом поле (Rossi-Arnaud, Ammassari-Teule, 1992), увеличении реактивности к новым раздражителям (Lee., Hunsaker, Kesner, 2005), отсутствии снижения внимания к раздражителю, не сопровождавшемся подкреплением, устойчивости к угашению условного рефлекса, отсутствию или снижению реакции на экстрараздражитель в процессе условнорефлекторной деятельности (Kimble, 1968).

Причастность НРС к организации ориентировочной реакции была показана при регистрации ритмической активности гиппокампа в процессе образования условного рефлекса: тета-ритм возникал на ранних этапах формирования условной связи, а также при любых изменениях в ее системе вне зависимости от биологической модальности подкрепления (Тимофеева, 1972). Причем, как было показано, при упрочнении связи и автоматизации условных рефлексов тета-ритм в гиппокампе подавлялся (Майоров, 1987). При сложных системах связей с высоким уровнем неопределенности, требующих постоянного поддержания внимания и не допускающих полной автоматизации, тета-ритм мог полностью сохраняться (Преображенская, 1972). По мнению П.В. Симонова (1987) тета-ритм представлял собой электрофизиологическое отображение работы механизма, квантующего поток извлекаемых из памяти энграмм. Согласно автору, все ситуации, в которых регистрировали усиление тета-ритма, будь то ориентировочный рефлекс, поисковое поведение, организация сложных неавтоматизированных движений, эмоционального напряжения и т.п., обладали одной общей для них чертой – необходимостью мобилизации ранее выработанных условных связей, извлечения хранящихся в памяти энграмм для сопоставления с поступающими извне сигналами или для пересмотра, рекомбинации следов в целях построения новых приспособительных действий (Симонов, 1987).

Первые доказательства причастности НРС к ориентировочной реакции и селективному вниманию (торможение незначимых стимулов) были получены на уровне клеточной активности (Виноградова, Дудаева, 1972). Нейроны поля СА3 гиппокампа отвечали практически на любой новый раздражитель длительными тоническими реакциями, однако при повторении стимулов, пирамидные нейроны поля СА3 постепенно ослабляли тормозные реакции, восстанавливая начальную высокую фоновую активность. При повторном применении раздражителя или при стимуляции зубчатой фасции происходила устойчивая (до 12 ч и более) долговременная потенциация ответов пирамидных нейронов в некоторой зоне поля СА3, которая блокировала реакции нейронов на новизну (Vinogradova,

2001). При этом, угасшие реакции восстанавливались вновь при любых изменениях параметров сигнала, а также при стимуляции ретикулярной формации.

Основываясь на этих фактах, была предложена концепция нервной модели стимула (Соколов, 1960), сущность которой состояла в формировании матрицы потенцированных синапсов, обусловленных свойствами раздражителя, в случае повторения индифферентного стимула. Новый стимул активировал синапсы нейронов новизны и тождества, ещё не подвергавшихся пластическим перестройкам. Согласно концепции нервной модели стимула, процесс сличения осуществлялся через посредство совместной работы «нейронов новизны» (В-нейроны) и «нейронов тождества» (Т-нейроны) гиппокампа, за счет чего ослаблялось действие привычных раздражителей и выделялось действие новых.

Однако стоит иметь в виду, что НРС не является уникальной структурой с точки зрения присутствия нейронов новизны. Клетки со сходным типом активности были обнаружены в таких структурах, как тектум (Летвин и др., 1964), в слуховой коре кошки (Hubel et al., 1959), в ретикулярной формации ствола мозга кошки (Huttenlocher, 1961), в неспецифическом таламусе (Данилова, 1985). При этом, согласно Е.Н. Соколову, гиппокамп не причастен к формированию ни декларативной, ни процедурной памяти, а связан только с оперативным функционированием памяти (Соколов, 1997).

Опираясь на представления Е. Н. Соколова, с одной стороны, и на опыты М. Л. Пигаревой, с другой, П.В. Симонов сформулировал представление о НРС как о компенсаторной структуре, ориентирующей систему в условиях низковероятных событий. Согласно автору, НРС снижал уровень неопределенности в системе путем гипермобилизационных вегетативных сдвигов, создания эмоционального напряжения и перехода к иным механизмам оценки внешних сигналов и реагирования на них в соответствии с принципом доминанты А. А. Ухтомского (2002).

Необходимо отметить, что еще на ранних этапах исследования гиппокампа была высказана идея о его ведущей роли в обеспечении тормозного процесса и

направленного внимания за счет торможения нижележащих структур (Bennet, Gottfried, 1970). Эти представления особенно бурно обсуждались в связи с открытием мощных билатеральных связей НРС со структурами ретикулярной формации, регулирующей уровень бодрствования неокортекса (Котляр, Тимофеева, Зубова, 1972). В дальнейшем эта гипотеза была вытеснена стандартной теорией консолидации и теорией пространственной карты. Однако в последнее время исследователи все чаще стали возвращаться к этим идеям в рамках теории доминанты (Ухтомский, 2002), теории «тета–регулируемого внимания» (Крюков, 2006 год) и идеи когнитивного торможения (Chan, Jarrard, Davidson, 2003).

Опираясь на теорию тета–регулируемого внимания, Игуменом Феофаном (Крюков, 2004) была предложена модель «Нейролокатор», согласно которой функциональной единицей памяти является элементарный кортикальный осциллятор (например, микроколонка), а не нейрон, как в моделях Хебба, теории пространственной карты и др. В рамках этой концепции гиппокамп рассматривался в качестве центрального (септального) осциллятора, образующего совместно с периферическими (разрозненными корковыми) осцилляторами единую функциональную систему (памятный след по Платону, доминанту в терминах Ухтомского). Обучение т.е. формирование памятного следа представляло собой подстройку оптимальной лабильности единичных осцилляторов, их синхронизацию на некоторой частоте, управляемой центральным осциллятором. Процесс переключения внимания – это изменение несущей частоты центрального осциллятора.

Таким образом, при наличии новейших методов прижизненного изучения мозга, при открытии различных механизмов клеточной пластичности, все еще нет ответа на такие вопросы – что представляет собой памятный след, осуществляется ли селекция поступающей информации, как происходит ее извлечение при воспроизведении.

В целом, можно выделить следующие системные эффекты гиппокампэктомии, оказывающие существенное влияние на различные стороны

ВНД: 1) нарушение ориентировочного рефлекса: 2) снижение отвлекающего действия экстрараздражителя, 3) трудности с переключением внимания, 4) нарушение тонкости дифференцировки при добавлении лишних объектов, 5) снижение пластичности поведения за счет замедления угашения, 6) изменение чувствительности в отношении факта подкрепления (от «нечувствительности» в работах, до усиления ее как к экстеро-, так и к interoцептивным раздражителям, 7) невозможность выработки условных в рефлексов в условиях низкой вероятности подкрепления, 8) нарушение общего фактора памяти. Диапазон мнений исследователей, работающих в различных экспериментальных парадигмах, относительно роли НРС, простирается от узкоспецифичного участия в кодировании пространственной информации и консолидации памяти (стандартная теория) до участия во всех когнитивных процессах в качестве организатора оперативной доминанты.

## **Гуморальные факторы в интегративной деятельности организма**

В процессе эволюции усложнение организации ЦНС происходило параллельно с приобретением способности к многоуровневой координации метаболических процессов на более локальных уровнях функционирования организма (в железах внутренней секреции), что по мнению ряда исследователей существенно расширило адаптационные возможности многоклеточного организма (Балаболкин, 1998; Garland, Zhao, Saltzman, 2016). В отношении нервно–гуморальной интеграции, первоначально интерес исследователей был сосредоточен на гипофизе и непосредственно связанных с его гуморальными функциями структурах в пределах гипоталамуса. Позже интерес исследователей привлекли и лимбические структуры, являясь на равне с корой, высшим центром интеграции интероцептивной информации (Быков, 1953). Физиологическая активность многих областей коры зависела от уровня пептидных, стероидных и тиреоидных гормонов, вырабатываемых периферическими железами (Ryzhavskii, Zadvornaya, Lebed'ko, 2012; Babu et al. 2011). При этом, психические процессы, требующие сложной интеграции экстероцептивных параметров, также оказались чувствительны к ряду гуморальных веществ, таких как гормоны, нейромодуляторы (Cohen et al., 1997; Балаболкин 1998) на основании чего были предложены некоторые захватывающие гипотезы о возможных механизмах нейро–гуморальной интеграции при осуществлении высших функций.

Одной из первых была высказана идея, согласно которой гуморальные факторы оказывали общий модулирующий эффект на высшие психические процессы, обеспечивая оптимальные условия функционирования мозговой ткани (Ader, Cohen, 1991). Например, гипометаболизм таких факторов, как инсулин (при болезни Альцгеймера), низкая концентрации глюкозы в мозге или нарушение ее доставки в мозг, оказались сопряженными с когнитивными трудностями, вызывая серьезные мнестические дефекты (Jolivalt et al., 2010; Jahagirdar, McNay, 2012). По мнению ряда исследователей гуморальные факторы могут выполнять решающую роль в психических функциях за счет активации

эффекторных систем, запускающих физиологические сдвиги и поведенческие реакции, направленные на восполнение энергетических запасов (Benoit, Davis, Davidson, 2010). Следует отметить, что эта идея была высказана в рамках отечественной физиологической школы в прошлом столетии. В частности, Э.А. Асратян продемонстрировал роль гуморальных факторов в процессе выработки переключения (1963). Эти исследования получили свое развитие в теориях диссоциативного обучения, в которых гуморальные факторы также могли выступать в качестве агента переключающего поведенческий ответ (Weingartner, Faillace 1971). Было показано, что интероцептивные сигналы были способны улучшать реконструкцию памятного следа за счет восстановления контекста обучения (Overton, 1964).

Принципиальная сложность изучения влияния гуморальных факторов на высшие психические процессы связана с множественным механизмом их действия. По мнению М.И. Балаболкина (1998), степень участия какого-либо гормона в том или ином функциональном комплексе и направленность его действия в значительной мере зависели от общей физиологической ситуации, имеющей место в организме. При этом один и тот же гормон мог включаться в разные по функциям динамические мультигормональные ансамбли и выполнять в каждом из них особую роль — доминирующую, вспомогательную, перmissive и т. д. Согласно автору, в отношении понимания интегративного действия гуморальных факторов важным аспектом может выступать природа гормона, поскольку она тесно связана с механизмом его действия на клетку-мишень, а также с временным разрешением этого процесса (Балаболкин, 1998). Так, тиреоидные и стероидные гормоны, в целом, развивают свое действие и метаболизируют медленно, участвуя преимущественно в более долговременной регуляции метаболизма. В отличие от этого, полипептидные гормоны и катехоламины во многих случаях действуют мгновенно, метаболизируют быстро и полезны для индукции немедленных реакций (Балаболкин, 1998).

Исследования последних десятилетий существенно расширили представления об участии гормонов в регуляции различных состояний организма

как на уровне периферической, так и центральной нервной систем: пищевой, половой, энергетической активности, обучении, памяти. Такие гормоны, как грелин, лептин, нейропептид Y, тиреоидные гормоны (Т3 и Т4), также как и гормоны коры надпочечников, рассматриваются сегодня в качестве регуляторов энергообмена, обеспечивающие сдвиг тех или иных параметров либо в сторону экономии энергии и процессов ассимиляции, либо в противоположную сторону (Davidson, et al., 2007).

Повышенное внимание к *грелину*, обусловлено тем, что он, как считают многие исследователи, являясь «гормоном голода», участвует в регуляции распределения и скорости потребления энергии и, связанных с этим, поведенческих функций (Masuda, Tanaka, Inomata, 2000; Briggs, Andrews, 2011). В экспериментальных работах было выявлено также участие этого гормона в таких процессах организма, как нейропротекция (Jiang, Li, Wang et al. 2008), высвобождение дофамина в вентральном стриатуме при активации системы вознаграждения (Narayanan, Guarnieri, DiLeone, 2010), поддержании суточной ритмики (Yannielli, Molyneux, Harrington, 2007) и сна (Szentirmai, 2012), регуляции температуры тела (Tokizawa et al., 2012), репродуктивной (Shah, Nyby, 2010), иммунной функций (ингибирует пролиферацию Т-клеток селезенки (при стимуляции) (Asakawa et al., 2001). Установлено, что грелин оказывал угнетающее действие на гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковую ось, проявляя таким образом и анксиолитический эффект (Spencera, et al., 2012).

Согласно клиническим данным (Martins et al., 2013), грелин влиял на высшие психические функции, способствуя обучению и запоминанию. Изменения уровня грелина на периферии и в мозге были описаны при болезни Альцгеймера и коррелировали с тяжестью когнитивных нарушений. Кроме того, были выявлены модулирующие эффекты грелина на проявление эмоций (Zhu, Xiao, Yu, 2013). Имеются сведения о том, что грелин повышал сохранность данных в памяти – улучшал долговременную, но не влиял на кратковременную память (Carlini et al., 2010).

Принимая во внимания мультифакторность грелина, следует однако отметить, что этот пептид был обнаружен как «орексигенный желудочный пептид», усиливающий опорожнение желудка и моторику кишечника. Самое большое количество грелина производилось в желудке, однако некоторое количество грелина также вырабатывалось в кишечнике, поджелудочной железе, гипофизе, почках, гонадах и плаценте (Chandra, Liddle, 2009), а также в лимбических структурах ЦНС, преимущественно в гипоталамусе (дугообразное ядро), а также в таких структурах как цингулярная и сенсомоторная кора, продолговатый мозг, дорзальные корешки спинного мозга (Ferrinia et al., 2009). Количество циркулирующего в крови грелина возрастало при отрицательном балансе энергии (анорексия и голодание), а сразу после еды и при ожирении его количество в плазме крови резко снижалось (Chandra, Liddle, 2009). Аналогично, как центральное, так и периферическое введение грелина приводило к таким эффектам, как усиление потребления пищи, повышение моторики желудочно-кишечного тракта и выделение пищеварительных соков (Masuda et al., 2000). На этом основании многие исследователи стали называть грелин «гормоном голода» или даже «гормоном аппетита» (Jerlhag, 2008). Установлено, что грелин стимулировал поисковую активность и увеличивал обонятельную чувствительность, повышая способность к обнаружению, идентификации и выбору продуктов питания. Эта новая роль грелина согласуется с основной его функцией в качестве усилителя сигнала при молекулярном взаимодействии между окружающей средой и сигналами о пище и нейроэндокринными цепями управления энергетическим гомеостазом (Tong et al., 2011).

Аналогично сигналам «голода», прием пищи может производить различные сигналы о насыщении, которые, как полагают (Benoit, Davis, Davidson, 2010), служат для того, чтобы предотвратить превышение энергетического баланса, подавляя питание и аппетитное поведение. По мнению большинства исследователей, эту роль может выполнять гормон *лептин*, секретируемый адипоцитами. Лептин рассматривается как контролер метаболизма и регулятор чувства голода. Он считается анорексигенным медиатором, сигнализирующим в

мозг об изменении запасов энергии, определяемых по изменению баланса между потреблением пищи и расходом энергии (Аметов, Демидова, Целиковская, 2011). Физиологические эффекты лептина связаны со стимуляцией симпатической системы, что в свою очередь ведёт к повышению артериального давления, частоты сердечных сокращений и процессов термогенеза, путём разобщения процессов окисления (клеточного дыхания) и фосфорилирования (синтез молекул АТФ) в митохондриях белой жировой ткани (Nelson, Cox, 2008). Как правило, содержание лептина в крови возрастало с увеличением тучности и снижалось при уменьшении количества жировой ткани (Maffei et al., 1995). Мутации в гене, кодирующем лептин, приводили к резкому ослаблению чувства сытости, гиперфагии и тяжелым формам ожирения, а также аномалиям пубертантных перестроек (Harvey, 2013). Фактически лептин рассматривается как отрицательный регулятор высвобождения инсулина, так как последний стимулирует выработку лептина в жировых клетках (Schwartz et al. 1992). Не так давно была выдвинута гипотеза об участии лептина в адаптации организма к голоданию (Аметов, Демидова, Целиковская, 2011). Эти данные подтверждены рядом исследований: так, введение лептина голодающим мышам способствовало коррекции нейроэндокринных нарушений, связанных со снижением уровня эндогенного лептина, т.е. приводило к снижению активности щитовидной и половой желез на фоне стимуляции надпочечников. По мнению авторов, этот эффект лептина реализовывался через изменение секреции нейропептида Y. (Аметов, Демидова, Целиковская, 2011).

Первоначально взаимоотношения между лептином и грелином рассматривались как реципрокные, тем более, что специфические рецепторы к каждому из этих пептидов были обнаружены на уровне отдельных нейронов гипоталамуса (Kohno, Nakata, Maekawa, 2007). Опираясь на, результаты по внутрижелудочковому введению гормонов, корреляции уровня лептина и массы тела (Maffei et al., 1995), а также факты ослабления чувства сытости у людей, мутантных по гену лептина, была предложена гипотеза, согласно которой грелин функционирует, главным образом, для поддержания энергетического гомеостаза,

во время отрицательного энергетического баланса для поддержания энергетического гомеостаза всего тела, в то время как лептин, являясь «сигналом насыщения» – во время «положительного энергетического баланса», являясь «сигналом насыщения» (Benoit, Davis, Davidson, 2010). Однако, как было выяснено (Cummings et al. 2001), коррелятивное изменение концентрации грелина и лептина при регулярном кормлении было четко приурочены ко времени приема пищи. Поскольку колебания грелина запаздывали относительно таковых для лептина, это позволило авторам предположить синергетическое взаимодействие этих гормонов в регуляции «аппетита» в отличие от предполагаемого ранее антагонистического механизма. Дополнительным подтверждением этой гипотезы послужили данные, согласно которым дугообразное и сурахиазматические ядра гипоталамуса содержали продуцирующие нейропептид Y нейроны, чувствительные одновременно и к грелину и лептину (Kohno, Nakata, Maekawa, 2007).

С грелином и лептином функционально тесно связан *нейропептид Y* (NPY). Как оказалось, он присутствовал во всех симпатических нервах, иннервирующих сердечно–сосудистую систему, и являлся наиболее изобилующим пептидом в ЦНС, сердце, а также мегакариоцитах и тромбоцитах (Nozdrachev, Masliukov, 2011). Рецепторы к NPY в головном мозге в наибольших количествах были обнаружены в гипоталамусе, лимбических структурах, а также в стволе мозга (совместно с катехоламиновыми рецепторами) и неокортексе (совместно с ГАМК–эргическими рецепторами) (Dumont et al. 2003). Многие центральные эффекты NPY оказались сходны с таковыми для грелина. Так, было выявлено, что NPY стимулировал потребление пищи и углеводов, снижал интервалы между приемами пищи, задерживал наступление момента сытости, приводил к увеличению объема принимаемых порций еды (Beck, 2006), стимулировал моторику в двенадцатиперстной кишке в голодном состоянии, вследствие чего было предложено называть его «гормоном голода», как и грелин. (Fujimiya et al. 2012). Главным последствием низкокалорийной диеты было возрастание NPY в аркуатном ядре гипоталамуса (Minor, Villarreal, McGraw et al. 2008), в то время

как избыточная секреция нейропептида Y в ядре воронки коррелировала с ожирением (Kalra et al. 1999). В тоже время лептин, как было показано (Beck, 2006), подавлял синтез или секрецию нейропептида Y при участии серотонина. Напротив, грелин обладал способностью стимулировать NPY-эргические нейроны. Обобщая эти факты, а также принимая во внимание наличие мембранных рецепторов к грелину и лептину у NPY-эргических нейронов была высказана идея об интегрирующей роли NPY в мультигормональном ансамбле грелин–лептин–NPY (Reichmann, Holzer, 2016). Также была описана модель регуляции энергетического баланса организма посредством лептина с вовлечением гипоталамических анаболического (нейропептид Y) и катаболического ( $\alpha$ -меланоцитостимулирующий гормон и кортикотропин–рилизинг гормон) путей. При отрицательном энергетическом балансе возрастал уровень нейропептида Y в аркуатном и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса (Maniam, Morris, 2012).

Спектр физиологических эффектов нейропептида Y оказался чрезвычайно широк. Интересно отметить, что первоначально он был известен исключительно как сильнодействующий вазоконстриктор и нейромодулятор (Zukowska–Grojec et al., 1998). К центральным эффектам нейропептида Y относили гипотензию, гипотермию, угнетение дыхания, а к периферическим – сужение мозговых сосудов, гипертензию, участие в воспалительных реакциях (Nozdrachev, 2011), иммунном ответе (Mikami, Fukada, Yamamoto 2012), регуляции скелетного гомеостаза (Khor, Baldock, 2012). Также было выявлено, что NPY понижает симпатический и повышает парасимпатический тонус (Nozdrachev, 2011). Секреция нейропептида Y вызывала гиперфагию и гиперинсулинемию (Beck, 2006) с одновременной активацией гипоталамус–гипофиз–надпочечниковой системы и увеличением выброса в кровь кортикостероидов (Schmidt et al. 2008).

Кроме физиологических эффектов отмечено участие NPY в проявлении высших психических функций (Cleary, Semotuk, Levine, 1994). По мнению ряда исследователей (Griebel, 1999) участие NPY в во многом обусловлено не его орексигенными, а анксиолитическими свойствами, которые были убедительно

продемонстрированы в ряде поведенческих тестов, таких как крестообразный лабиринт, в оборонительных моделях (Wettstein, Earley, Junien, 1995). NPY действовал подобно анксиолитику на реакцию в новых условиях (Von Horsten et al., 1998). Кроме того, было показано, что нокаутные мыши по гену, кодирующему NPY, отличались тревожностью в открытом поле, на том основании что проводили меньше времени в центре арены (Minor et al. 2008).

К ведущим регуляторам метаболизма, в том числе и пищевой регуляции авторы относят *тиреоидные гормоны* (основной активный Т3 и Т4), вырабатываемые щитовидной железой (Балаболкин, 1998). Эти гормоны рассматриваются как факторы, влияющие на такие разнообразные процессы, как рост, дифференцировка и созревание тканей, потребление клетками кислорода, системное артериальное давление, частоту сердечных сокращений, обмен белков, жиров и углеводов, кругооборот практически всех субстратов, витаминов (Mullur, Liu, Brent, 2014). Рецепторы к тиреоидным гормонам присутствуют во всех гормончувствительных тканях (печень, почки, сердце и гипофиз) и отсутствуют в семенниках и селезенке (Балаболкин, 1998), а также в таких структурах ЦНС, как гипоталамус, гиппокамп, цингулярная кора, мамиллярные ядра гипоталамуса (Perez–Castillo, Bernal, Ferreiro, 1985; Bernal, 2017). Важно отметить, что механизм действия тиреоидных гормонов на клетку–мишень связан с проникновением в ядро и взаимодействием с ядерными рецепторами в хроматине. Особенностью действия Т3 является его участие в мультигормональной регуляции синтеза мРНК совместно с такими гормонами, как кортизол, андрогены и соматотропный гормон (СТГ), предположительно по синергитическому механизму (Балаболкин, 1998). Поскольку чаще всего для проявления своих эффектов тиреоидные гормоны требуют синтеза мРНК, реакции на них развиваются медленнее, чем на пептидные, в связи с чем их принято рассматривать именно в качестве долгосрочных модуляторов метаболизма (Балаболкин, 1998; Bernal, 2017). Так, было выявлено, что ограничение пищи приводило к снижению уровня тиреоидных гормонов в крови, способствовало замедлению потери массы тела (dos Reis–Lunardelli et al., 2007). Интересно отметить, что в случае дисбаланса

тиреоидных гормонов организм прежде всего восстанавливал баланс этих гормонов внутри ЦНС за счет регулирования периферийных уровней тиреоидных гормонов с помощью гипоталамо–щитовидной оси (Pantos et al., 2004.)

Связь между тиреоидными гормонами и ментальными функциями была выявлена при описании болезни кретинизма – врожденной форме умственной отсталости, возникающей при врожденном дефиците тиреоидных гормонов и йода (Reed, Pangaro, Becker, 1995). Дефицит рабочей памяти мог сопровождаться как субклиническим, так и явным гипо– и гипертиреозом (Samuels, 2008). Как показали экспериментальные исследования, кратковременный искусственно спровоцированный слабый гипертириоз у здоровых мужчин приводил к увеличению точности в серии тестов на узнавание (0–back test), практически не оказывая эффекта в тестах на память, сочетающих узнавание и воспроизведение (n–back test Кирхмана, Kirchner 1958). При этом были выявлены изменения в активности таких структур неокортекса, как правая префронтальная и парагиппокампальная кора (Göbel et. al., 2016). Во многих случаях и гипо– и гипертиреоз могли оказывать сходные эффекты как на физиологические процессы, так и на высшие психические процессы (Samuels 2008; Morrison, Pistell, Ingram, 2010,). На животных моделях было показано, что индукция гипотериоза приводила к дефициту пространственной памяти (Alzoubi et al., 2009), снижала способность к выработке долговременной потенциации (Fernández–Lamo et al., 2009), связанной, по мнению исследователей, с нарушением модуляции холинергической передачи. Внутрицеребровентрикулярные инъекции ТЗ улучшали показатели обучения в водном тесте Морриса у крыс, не оказывая эффекта на поведение в модели пассивного избегания (Mokhtari et al., 2017).

Большое внимание исследователей уделяется гормоном стероидной группы, таким как *глюкокортикоиды и тестостерон*. Следует отметить, что эти гормоны действуют преимущественно по внутриклеточному механизму, при этом рецепторы могут быть локализованы как в цитоплазме, так и в ядре клетки (Балаболкин, 1998). В психофизиологических исследованиях большое внимание уделяется *кортикостерону*, (основному циркулирующему в крови

глюкокортикоиду у грызунов), в связи с тем, что согласно Г. Селье он выступает в качестве индикатора гипермобилизационных сдвигов организма, связанных с развитием стрессового ответа (Selye, 1936). Кортикостерон производится корковым веществом надпочечников (Simpson, Tait, Bush, 1952). Рецепторы к кортикостерону были обнаружены в таких структурах мозга как гипоталамус, миндалина, гиппокамп, префронтальная и островковая кора (Lathe, 2001).

Физиологические эффекты кортикостерона достаточно широки и включают: регуляцию водно–солевого баланса (Tait, Simpson, Grundy, 1952), обмен костной ткани (Ajdžanović et al., 2017), адаптацию организма к стрессовым условиям (Selye, 1936). Интересно отметить, что животные с разрушением вентромедиального ядра гипоталамуса (VMH) были чувствительны к очень низкому уровню циркулирующего в крови кортикостерона. При этом адреноэктомия и гипофизоэктомия с последующим введением глюкокортикоидов снимали симптомы переедания и ожирения. В то же время введение глюкокортикоидов с целыми надпочечниками и гипофизом эффекта на ожирение не имела, в связи с чем был предложен перmissive эффект глюкокортикоидов на пищевое поведение (King, 1988).

Было показано участие кортикостерона в регуляции высших психических функций (Baitharu et al., 2012). Так, был выявлен модулирующий эффект кортикостерона на процессы консолидации памяти, регуляции уровня эмоционального напряжения (Finsterwald, Alberini, 2014). Острые системные введения кортикостерона и его синтетических аналогов непосредственно после обучения улучшали показатели воспроизведения навыка в таких задачах, как вкусовая аверсия, контекстно–обусловленное замирание, в водном тесте Морриса (Sandi, Pinelo–Nava, 2007). Выяснилось, что интрацеребровентрикулярные инъекции аналога кортикостерона снижали эффективность поведения в тестах на пространственную память, а также приводили к гиперфагии, гиперинсулинемии, резистентности к инсулину (Asensio et al., 2004). Поскольку при этом возрастало содержание NPY в аркуатном ядре, возникло предположение, что эти эффекты были опосредованы NPY. Как было выяснено позже, действие глюкокортикоидов

было опосредовано специфическими рецепторами, связанными с инсулином (Pratchayasakul et al., 2011).

В настоящий момент интерес исследователей к ведущему андрогенному гормону *тестостерону* связан не только с его ключевой ролью в репродуктивных функциях, но и с участием во многих психо–физиологических проявлениях организма (Bain, 2007). Как было показано в экспериментальных исследованиях, тестостерон оказался вовлечен в широкий спектр процессов: от таких анаболических сдвигов, как регуляция мышечной и костной массы (Ajdžanović et al., 2017), стрессустойчивости (Frye et al., 2008), до высших психических функций, таких как пространственная память и эмоциональный статус (Azad et al., 2003). Рецепторы к тестостерону были выявлены в таких периферических тканях, как гонады, а также в таких структурах головного мозга, как лимбические (Bingaman et al., 1994).

Физиологические эффекты тестостерона охватывают многие стороны функционирования организма и обусловлены его анаболическими действиями, такими как рост и регуляция массы тела, костного метаболизма (Davey, Morris, 2005), нервной ткани (Brenowitz, 2013), стимуляции гемопоэза (Bhatia et al., 2006), коронарного кровотока (Hall, 2005), иммунных функций (Tengstrand et al., 2002). При недостатке тестостерона, в частности при гипогонадизме, наблюдали потерю массы трабекулярной и кортикальной костной ткани, анемию, завышенный уровень сахара и инсулина в крови, высокий риск развития ишемической болезни сердца, ревматоидного артрита (Snyder et al., 2017). Более того, оказалось, что тестостерон способствует росту и выживанию нейронов в головном мозге (Bain, 2007).

В последнее время появляются работы о том, что стероидные гормоны оказывают существенное влияние на формирование психического статуса, эмоций и поведения, что подтверждается присутствием половых гормонов в таких структурах мозга, как неокортекс, миндалина, гипоталамус, гиппокамп (Bingaman et al., 1994) – структурах, вовлеченных в формирование настроения, поведения и вегетативной регуляции (Rajmohan, Mohandas, 2007). Колебания уровня и

соотношения андрогенов, эстрогенов и кортикостероидов в процессе развития являлись причиной перестроек в деятельности регуляторных систем мозга и как следствие – изменений в осуществлении процессов высшей нервной деятельности и поведения (Сашков и др., 2009; Moffat et al., 2002). Согласно клиническим данным, пожилые люди с более высоким уровнем индекса свободного тестостерона имели лучшие результаты в тестах зрительной и вербальной памяти, зрительно–пространственной ориентации (Wahjoepramono et al., 2016). При болезни Альцгеймера тестостероновая терапия приводила к улучшению мнестических функций (Tan, Pu, 2003). Интересно отметить, что и у мужчин и у женщин с болезнью Альцгеймера наблюдалось снижение уровня андрогенов по сравнению с контролем, а риск развития болезни Альцгеймера коррелировал со снижением уровня свободного тестостерона в плазме крови (Paoletti et al., 2004). Связь между депрессивными расстройствами и уровнем тестостерона была описана в более ранних работах (Barrett–Connor et al., 1999). Кроме того был показан антидепрессивный эффект при тестостероновой терапии (Bain, 2007).

На животных моделях введение андрогенов престарелым мышам снижало тревожность и улучшало когнитивные характеристики самцов мышей (Frye et al., 2008). Сходные данные были получены М. Спритсером и соавторами (Spritzer et al., 2013), согласно которым заместительная терапия при орхидэктомии (удалении яичек) необходима для восстановления пространственной памяти у крыс. При этом оказалось, что внутрижелудочковое введение тестостерона способствовало выбору в пользу пространственно–зависимой стратегии поведения. Однако в работе Х.Харуни и соавторов (Harooni et al., 2008) системное изъятие тестостерона путем кастрации не оказывало влияния на обучение в данной модели.

В настоящее время в литературе наиболее активно обсуждаются взаимодействия тестостерона со стероидными и пептидными гормонами. Так, были получены свидетельства антагонистических взаимоотношений между грелином и тестостероном, а также между тестостероном и кортикостероном. Системные инъекции грелина подавляли у самцов поведение ухаживания

(ультразвуковой призыв самки) и межсамцовую агрессию (снижалось число атак самца с самцом), не воздействуя на массу семенников и не снижая локомоторную активность. В свою очередь, тестостерон оказывал ингибирующий эффект на работу гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковой оси (Shah, Nyby, 2010).

Таким образом, гуморальные факторы в независимости от своей природы обладают множественным эффектом на организм, проявляющимся как на уровне физиологических процессов, так и затрагивающих высшие психические функции, такие как память и обучение. Необходимо учитывать, что контроль взаимодействия внутри мультигормональных ансамблей производится на различных уровнях организации ЦНС от промежуточного мозга до высших отделов неокортекса. В этом отношении особую роль играет НРС – «сердце лимбической системы» согласно Виноградовой (1975).

## **Гиппокамп как регулятор гормональной активности**

Следует отметить, что идея о причастности НРС к висцеральной регуляции не является новой. Начало этой теории положил еще П. Брока (Broca, 1877). По мнению ряда исследователей прошлого столетия НРС рассматривался как ключевая структура лимбической системы, высшего центра интеграции интероцептивной информации (Papez, 1937, rewrite in 1995). Эта система представляет замкнутую цепь и включает: гипоталамус, передневентральное ядро таламуса, поясную извилину, гиппокамп и мамиллярные ядра гипоталамуса. Несмотря на чрезвычайную популярность этой концепции в 70–х годах прошлого столетия (Виноградова, 1975) и огромное количество экспериментальных данных в рамках отечественной школы, эти теории более чем на 30 лет были вытеснены рядом других концепций, и только в последние десятилетия снова получили свое развитие, но уже в рамках западной школы.

Как показали клинические исследования, удаление НРС приводило к нарушению чувствительности в отношении таких интероцептивных сигналов, как голод, жажда, усталость, боль (Hebben et al., 1985). Стимуляция НРС у людей в состоянии сознания могла сопровождаться изменением частоты сердечных сокращений, артериального давления, дыхания, секреции желудочного сока (Wang, Ingenito 1994), а также снижением в крови эозинофилов (Porter, 1953). При этом стимуляция хотя и не вызывала существенных эмоциональных сдвигов, но приводила к появлению «висцеральных» ощущений, и только в редких случаях сопровождалась галлюцинациями (Halgren 1982). Ощущения представляли собой сигналы от эпигастральной области с восходящими ощущениями от желудка и тошнотой.

Экспериментальные исследования выявили, что нейрональная активность НРС весьма чувствительна к огромному числу гуморальных факторов, включая репродуктивные (лютеинизирующий гормон), регуляции кровяного давления (ангиотензин), уровню глюкозы и «аппетита» (инсулин, лептин, фактор роста фибробластов), иммунному ответу (интерлейкин–2), ощущению боли

(ноцицептин) (Lathé, 2001). При этом, разрушение НРС у животных приводило к нарушению чувствительности к пищевой депривации (Davidson, Jarrard, 1993), появлению аномалий в потреблении еды и питья (Osborne, Dodek, 1986), учащению числа актов еды и питья и к снижению количества потребляемой за один прием пищи по принципу «немного и часто» (Clifton et al., 1998). Кроме того, гиппокампэктомия оказывала влияние на рост, дифференцировку и функционирование иммунных клеток (Haas, Shauenstein, 1997). Имеются данные о том, что повреждение гиппокампа ухудшало способность животного к ингибированию ответа на сигналы насыщения и истощения (Benoit, Davis, Davidson, 2010). Тем не менее описаны случаи, когда потребление глюкозы после НРС-эктомии не отличалось от контрольной группы (Deacon, Croucher, Rawlins, 2002).

С помощью метода РНК–ДНК гибридизации было установлено, что в НРС экспрессируется большое количество рецепторов к гуморальным факторам различной природы с широким спектром физиологических эффектов от регуляции пищевого поведения (бомбезин, грелин, лептин, гастрин, холецистокенин), обмена веществ (глюкагон, кортизол, кортикостерон, предсердный натрийуретический фермент), работы кровеносной системы (брадикинин, ангиотензин), иммунного ответа (интерферон, белки системы комплемента, интерлейкины), работы половой системы (лютеинизирующий гормон, прогестерон, пролактин, активин), до регуляции сна и бодрствования (мелатонин, кортикотропин–подобный пептид) (Milner, Sutcliffe, 1983; Steel et al. 1998). Большинство этих факторов оказались пептидами, связанными с G–белками, развивающими свой биологический эффект в течение минут (ангиотензин, активин, грелин, лептин, бомбизин, NPY, субстанция P, холицистокинин и другие) (Lathé, 2001). Также были обнаружены внутриклеточные рецепторы и промежуточные метаболиты к гуморальным факторам стероидной природы (альдостерону, андрогенам и эстрогенам, глюкокортикоидам), и аминокислотному гормону трийодтирону (Т3),

развивающие свой биологический эффект в течение нескольких часов (Ткачук, 1983).

НРС и грелин. В сравнительно недавнее время стали появляться работы, в которых были обнаружены рецепторы к грелину в НРС, по крайней мере в областях СА1 и зубчатой фасции (Ghersì et al., 2015). Обнаружено, что грелин способен проходить через гематоэнцефалический барьер и обратно (Banks, Tschöp, Robinson, 2002). Внутригиппокампальное введение грелина снижало пороги выработки долговременной потенциации в нейронах зубчатой фасции (Carlini et al. 2010; Ghersi et al. 2015). Были получены сведения о том, что повышение уровня периферического грелина может активировать секрецию таких нейротрансмиттеров, как дофамин и серотонин в гиппокампе, впрочем, как и в других структурах мозга, таких как стриатум, гипоталамус, (Dickson et al., 2011; Narayanan, Guarnieri, DiLeone., 2010). В работах В. Карлини (Carlini et al., 2010) внутригиппокампальные инъекции грелина улучшали «долговременную» память, но не оказывали влияния на кратковременную память. На этом основании исследователи выдвинули гипотезу о том, что грелин модулирует процессы консолидации памяти, но не процессы извлечения памятного следа.

НРС и лептин. Высокий уровень рецепторов лептина был показан для СА1 и СА3 областях НРС, а также в зубчатой фасции (Shanley et al., 2001; O'Malley et al., 2007). Следует учитывать, что наличие рецепторов к лептину характерно также для ряда других лимбических структур, таких как гипоталамус, миндалина, а также для ствола и мозжечка (Shanley et al., 2002). Оказалось, что лептин влиял на морфологию нейронов НРС: увеличивал плотность и подвижность дендритических филоподий (O'Malley et al., 2007), усиливал приток ионов кальция и оборот глутаматных рецепторов (Harvey, 2013), способствовал переходу кратковременной потенциации в долговременную (Shanley, Irving, Harvey, 2001) и напротив, усиливал депотенциации в зависимости от стадии онтогенетического развития (Moult, Harvey, 2011). Нарушения памяти были выявлены у нечувствительных к лептину грызунов в так называемых гиппокампзависимых тестах (Li et al., 2002), а искусственное введение лептина в гиппокамп улучшало

показатели обучения в так называемых «гиппокамповзависимых» тестах (Wayner et al., 2004).

*НРС и NPY.* Как было выявлено (Howell et al., 2005) в НРС присутствовали не только рецепторы к нейропептиду Y (NPY), но и мог синтезироваться сам пептид. При этом NPY оказывал модулирующий эффект на нейрогенез в зубчатой фасции (Decressac et al., 2011), усиливал синаптическую пластичность в таких областях НРС как субикулум, СА1 и СА3 (Howell et al., 2005). Ряд авторов рассматривали NPY в качестве модулятора памяти, эффект которого зависел от времени введения (Flood et al., 1989). По мнению авторов, NPY не оказывал влияние на процессы запечатления информации, поскольку введение NPY в НРС сразу после обучения (и спустя 24 часа) не влияли на параметры последующего воспроизведения навыка. В то же время высказано предположение об участии NPY в процессе воспроизведения памятного следа, поскольку введение антител к NPY в ростральный НРС перед воспроизведением ранее усвоенного навыка ухудшало параметры воспроизведения.

*НРС и тиреоидные гормоны.* В НРС, как и во всех лимбических структурах, были обнаружены рецепторы и к тиреоидным гормонам – как цитоплазмные (с низким сродством к Т3), так и ядерные (с высоким сродством к Т3) (Балаболкин, 1998). В настоящее время нет общего мнения относительно влияния тиреоидных гормонов на внутригиппокампальную пластичность. Так, в работе (Fernández-Lamo et al., 2009) на модели нокауты по гену Т3 был выявлен угнетающий эффект тиреоидных гормонов, а в других работах (Alzoubi et al., 2009) на модели экспериментально индуцированного гипотиреоза – прямо противоположный. При этом на морфологическом уровне как при гипо– так и при гипертиреозе наблюдались изменения в структуре дендритных шипиков в нейронах НРС (Martí-Carbonell et al., 2012). Небольшое повышение свободного Т4 было связано с когнитивными нарушениями и с атрофией НРС (Hogervorst E., Huppert F., Matthews et al., 2008). По мнению исследователей тиреоидные гормоны могут быть важным модулятором мнемонических процессов, особенно в гиппокампе (Fernández-Lamo et al., 2009; Jahagirdar, McNay, 2012). Искусственное введение

ТЗ улучшало показатели обучения в таких «гиппокамп–зависимых» тестах, как водный лабиринт Морриса и «контекстно–обусловленный страх» на модели ишемического инсульта в НРС (Mokhtari et al., 2017).

НРС и глюкокортикоиды. К особенностям НРС можно отнести высокую плотность рецепторов кортикостерона (Aronsson et al., 1988). Было выделено два типа ядерных глюкокортикоидных рецепторов и один мембранный, обеспечивающий быстрый ответ на этот гормон (Iwasaki et al. 1997, Joels, 1997). По мнению ряда авторов НРС оказывал тоническое подавление гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковой стрессовой оси, снижая синтез аденокортикотропного гормона (Jacobson, Sapolsky, 1991; Thompson et al., 1997). В других работах были получены прямо противоположные результаты: разрушение НРС не сопровождалось изменениями в работе гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковой оси (Tuvnes et al., 2003), не влияя ни на базовый уровень секреции, ни на стрессовый ответ.

Умеренные дозы глюкокортикоидов способствовали выработке долговременной потенциации в НРС, а высокие – препятствовали (в условиях *in vitro*) (Diamond et al., 1992). Искусственное введение глюкокортикоидных гормонов, также как и стрессирующее воздействие, вызывали дефицит памяти в так называемых «НРС–зависимых моделях обучения» (Lupien, McEwen 1997; de Kloet et al., 1998).

НРС и тестостерон. Рецепторы к андрогенам были обнаружены в НРС преимущественно в области CA1 (Kerret et al., 1995), как и во многих других структурах мозга, например гипоталамусе, амигдале, перегородке, неокортексе (Bingaman et al. 1994). Как показали экспериментальные данные, снижение тестостерона после кастрации у взрослых самцов приводило к увеличению проводниковой функции мшистых волокон, долговременной потенциации, спраунгу в области CA3 НРС (Skucas et al., 2013). Было выявлено, что умеренные физические тренировки повышали количество дигидротестостерона в НРС и усиливали нейрогенез в зубчатой фасции (Okamoto et al., 2012). В процессе обучения условной реакции пассивного избегания у самцов взрослых крыс имело

место увеличение содержания тестостерона в различных структурах мозга, особенно в гиппокампе и лобной коре при постоянном уровне в плазме крови, что, по мнению исследователей, подтверждало гипотезу о селективном участии тестостерона в регуляции активности различных областей мозга (Sashkov et al., 2012). Интересно отметить, что внутригиппокампальные инъекции тестостерона ухудшали запоминание, консолидацию и извлечение памяти у взрослых крыс (Narooni et al., 2008).

Открытие в НРС экспрессируемых рецепторов к столь широкому спектру гуморальных факторов, контролирующих практически все вегетативные функции, от пищеварительной и кровеносной до иммунной, позволили Р. Лате сформулировать представление о НРС как о нейроэндокринном органе, сканирующем гормональный статус организма и параметры интероцептивных сигналов (Lathe, 2001). В качестве подтверждения своей точки зрения автор указывает на то, что положение НРС рядом с мозговыми желудочками не случайно сохраняется в эволюционном ряду. Эта идея была подхвачена и развита в работах группы Т. Девидсона (Davidson et al., 2007). Высокая чувствительность нейрональной активности НРС к широкому спектру гуморальных факторов, их влияние на процесс обучения, ориентировку в пространстве и память, а также зависимость уровня гормонального фона от функционирования гиппокампа дали основания Т. Девидсону для формулирования предположение о гиппокампе как о компиляторе, переводящем изменение интероцептивных сигналов в поведенческие программы, которые могут использоваться животным в будущем. Автор полагает, что живые организмы способны при помощи ЦНС дифференцировать эти гомеостатические сигналы и использовать их, для контроля над различными формами поведения, в частности, пищевого.

Таким образом, на сегодняшний день чрезвычайно трудно выделить функцию, в реализации которой не принимал бы участия гиппокамп. Его связывают с регуляцией базовых потребностей и влечений (Симонов, 1987), тревожности стресса, эмоций и аффективных состояний (Fanselow, Dong, 2010), ориентировочной реакции (Соколов, 1960; Виноградова, 1970; Тимофеева, 1972),

кодированием пространственно–временных параметров сигнала, пространственной репрезентации и навигации (O’Keefe & Nadel 1978), формированием эго– и аллостерической репрезентации (Burgess, Maguire, O’Keefe, 2002). В последнее время стали появляться работы, указывающие на важную роль НРС в нейроэндокринной регуляции: НРС рассматривается в качестве компилятора, преобразующего сигналы внутренней среды в адаптивные поведенческие программы, направленные на регуляцию внутреннего состояния (Davidson et al., 2007).

Анализ данных литературы показывает, что в последние десятилетия наметилась четкая тенденция к усложнению молекулярных и физиологических технологий – метод оптогенетического картирование (Peng 2009) мультиэлектродные кисточки (Buzsáki, 2002), «прозрачный мозг» (Ando et al., 2014) – при резком упрощении методов оценки поведения. Как правило, исследователи используют батареи простых поведенческих тестов типа открытого поля, Т–образного и приподнятого лабиринтов и др., основным преимуществом которых является быстрое получение результатов (Far et al., 2000). С точки зрения системной парадигмы К.А.Никольской, такой подход не всегда оправдан, поскольку: 1) частные свойства системы оцениваются в различных экспериментальных ситуациях, общая картина как следствие выводится из совокупности разрозненных фактов в соответствии с положениями теоретико–множественного подхода, 2) молекулярно–генетические, физиологические характеристики при любом уровне точности могут являться не более чем коррелятами того или иного процесса (например, памяти), а в качестве необходимого и достаточного критерия истины может выступать только поведение как функциональный интеграл живой системы и 3) упрощенные модели не могут претендовать на аналогию с человеческой деятельностью (Никольская, 2010).

В последнее время исследователи различных направлений все чаще стали поднимать вопрос о необходимости привлечения системного подхода и использования сложных проблемных ситуаций, сопоставимых по своей

сложности с человеческой деятельностью, в рамках которого различные стороны проявления ВНД – поведенческий, мотивационный, психо–эмоциональный и информационный – изучались в единой экспериментальной ситуации

В связи с этим, в настоящей работе с помощью привлечения системно–информационного подхода, разработанного К.А. Никольской (2010) предпринята попытка оценить психофизиологические и нейроэндокринные последствия гиппокампэктомии у мышей, гибридов первого поколения F1 от DBA/2J и C57BL/6J.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### *Особенности экспериментального подхода.*

Настоящая диссертация выполнена в рамках системно-информационного подхода (Никольская, 2010), который в сочетании со сложной поведенческой моделью позволил изучать принципы познавательной деятельности животных, закономерности аналитико-синтетического процесса и когнитивные операции, обеспечивающие их протекание.

В основу подхода были положены семиотические принципы, в рамках которых взаимодействие животного со средой рассматривалось как коммуникативная система, в которой среда есть носитель знаков, а животное – носитель «языка». Такая знаковая система *потенциально* становилась носителем трех видов информации: 1) информации о топологии пространства (синтактическая информация), отвечающей на вопрос «что такое?», 2) о структуре задачи (семантическая), отвечающая на вопрос «что делать?», и 3) о плане поведения (прагматическая), отвечающей на вопрос «как делать?» В рамках такого подхода задача животного состояла в том, чтобы *распознать* эти три вида информации, а задача исследователя – понять, *как именно* это делает животное.

### *Экспериментальная среда.*

В настоящей работе использовалась многоальтернативная лабиринтная среда как аналог проблемной ситуации (Арбиб, 2010) представляющая плексигласовую камеру (56×43×20см). Мышей помещали в лабиринт индивидуально в стартовое положение (рис. 1). Свободное поле и лабиринт соединялись тремя дверями, открывающимися в одном направлении (один вход в лабиринт и два выхода в свободное поле). Пространство лабиринта содержало 8 осей симметрии.

Учитывая важность изучения сложных форм условнорефлекторной деятельности (Воронин, 1979), животные должны были выявить следующую закономерность: *пища всегда будет в одних и тех же подкрепляемых кормушках, если после ее получения самопроизвольно выйти в непищевую среду и снова войти в лабиринт*(Никольская, 2009). В результате обучения животные должны были организовать четырехзвенный условный рефлекс в циклической форме: Вх-К1-К2-Вых. Животные обучались по методике свободного выбора, опыты

длительностью 10 мин проводились каждый день при пищевой депривации 24 часа.

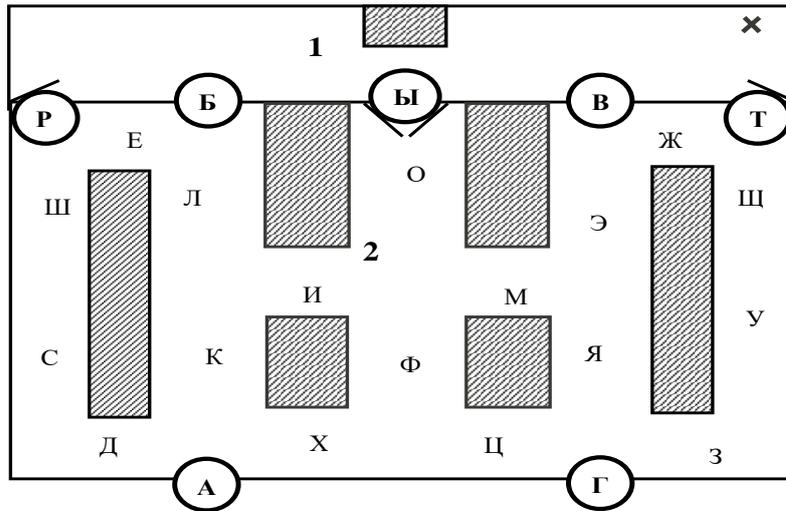


Рис.1. Схема экспериментальной среды для изучения познавательной деятельности животных.

Ы, А, Г, Б, В, Р, Т – семантические элементы, входящие в структуру задачи: Ы – вход в лабиринт; А, Г - подкрепляемые кормушки; Б, В - ложные; Р, Т – выходы в свободное поле; остальными буквами обозначены отсеки лабиринта, х – старт, 1 – непищевая среда, 2 – пищевая среда.

Самым сложным элементом навыка был *самопроизвольный* выход в свободное поле, который животные должны были совершить без каких-либо внешних фазических стимулов, потому что при выполнении этого элемента вектор обусловливания (выход в непищевую зону и следующий за этим вход) был направлен в противоположную сторону относительно вектора приближения цели (побежка к кормушке). Количество порций пищи, которое могло получить животное, было ограничено лишь временем опыта и определялось активностью самого животного. Основная цель – многократное получение пищи *в пределах опыта* (пищедобывание), при этом посещение двух подкрепляемых кормушек (пищевое поведение) представляло собой подцель в пределах пробы.

### ***Особенность информационного подхода***

Опираясь на положения И.М.Сеченова о том, что язык как система знаков является мощным инструментом анализа когнитивных процессов, поскольку он играет важную роль в репрезентации информации (Сеченов, 1862, цит. по 2001), К.А.Никольской была разработана система регистрации поведения, отражающая процесс (историю) познавательной деятельности животного. Для этого вся

экспериментальная среда была разделена на зоны, каждой из которых был присвоен свой знак. Совокупность всех знаков (32) представляла собой полный пространственный (синтактический) алфавит. Пространственная сложность среды определялась количеством разветвленных отсеков в лабиринте (общее количество - 22), каждый из которых мог разветвляться от 2 до 4 возможных направлений (рис. 1). Часть синтактического алфавита выделялась в виде организующих (значимых) узлов пространства – семантических элементов, меняющих свои свойства в зависимости от действий животного. Задача животного состояла в том, чтобы уловить, что из всех возможных действий только самопроизвольный выход в непищевую зону с последующим заходом в лабиринт приводит к наполнению кормушки после взятия в ней пищи. Семантическая информация исходно была представлена 7 элементами: вход из свободного поля в лабиринт (Ы), 2 подкрепляющие (А и Г) и 2 ложные кормушки (Б и В), 2 выхода в свободное поле (Р и Т). Семантическая трудность задачи состояла в обнаружении правильной последовательности из 804 возможных комбинаций.

В процессе обучения регистрировались 18 безусловных реакций, сопровождавших процесс обучения, и отражающие, согласно П.В. Симонову (1981), текущее состояние животного. Запись опыта представляла собой текст в виде меняющейся последовательности знаков: одни отражали местоположение животного в пространстве (заглавные буквы русского алфавита), а другие (прописные латинские буквы) – состояние животного в каждый момент опыта, например:

***Ы***OsOohИsKswA+aiЛЕРsШехrCsAsКИohhМЯГ+aГsЗsУЩ***Т***

где жирные буквы – семантические элементы задачи, заглавные – синтактические, строчные латинские – психоэмоциональные реакции.

### ***Анализ познавательной деятельности***

Регистрацию поведения осуществляли с помощью видеокамеры Ultra-High-Resolution-D/N (Корея) и оригинальной программы LW (А.И. Осипов, К.А.Никольская), позволяющей анализировать различные показатели обучения.

### ***Условнорефлекторные показатели.***

Системно-информационный подход позволял оценивать традиционные показатели обучения, которые в отличие от общепринятых модельных ситуаций имели некоторые особенности, определяемые структурой предложенной задачи.

Число проб представляли собой заход-выход в опыте ( $N_{\text{ПР}}$ ). Поскольку в используемой проблемной ситуации количество подкрепления, которое может получить животное, ограничивается сверху числом удвоенных входов-выходов,  $N_{\text{ПР}}$  оценивали как показатель *поведенческой* эффективности относительно данной среды. Так как не каждая проба и не каждый подход к подкрепляемой кормушке сопровождался подкреплением, а подход не всегда сопровождался взятием пищи, отдельно оценивали число подкреплений  $N_{\text{П}}$ , а также вероятность подкрепления  $P_{\text{П}}$ . В процессе обучения животные могли совершать *ошибочные действия* ( $N_{\text{ОШ}}$ ) двух типов: подходы к ложным кормушкам как до, так и после получения подкрепления, а также повторные заглядывания в пустые подкрепляемые кормушки до выхода из лабиринта. Нарастание ошибок до максимума рассматривалось как показатель интенсивности исследовательской активности, а их уменьшение после достижения максимума как отражение процесса угашения, связанного с формированием целенаправленного поведения. Вероятность успеха в опыте рассчитывалась по формуле ( $N_{\text{П}} / (N_{\text{ОШ}} + N_{\text{П}})$ ).

*Локомоторная активность* животного за опыт определялась по числу пройденных отсеков в лабиринте и зон в свободном поле (ЛА), время осуществления одной пробы как  $N_t / T_{\text{ОПЫТА}}$ , а скорость перемещения животного в опыте как  $V_M = \text{ЛА} / T_{\text{ОПЫТА}}$  в мин, среднюю длину маршрута пробы как число отсеков, пройденных за одно выполнение ( $D_{\text{ПР}}$ ). Доля безусловнорефлекторных реакций ( $P_{\text{БР}}$ ) – как число  $N_{\text{БР}}$ , отнесенных ко всем действиям животного в опыте,  $P_{\text{БР}} = N_{\text{БР}} / (N_{\text{БР}} + \text{ЛА})$ . Поскольку безусловные реакции сопровождали далеко не каждое перемещение животного оценивали как длину непрерывного пробега – отрезок маршрута, свободный от каких-либо безусловных реакций ( $L_{\text{RUN}}$ ).

#### Интегративные показатели поведения.

Важным в работе представлялось оценить становление организованности условнорефлекторного поведения ( $O_{\text{П}}$ ) и ее связь с такими показателями как мотивационная активность ( $M_{\text{А}}$ ) и локомоторная эффективность ( $\text{Эл}$ ) по формулам:

$$M_{\text{А}} = (N_{\text{ПР},i} / N_{\text{ПР},a} + P_{\text{П},i} / P_{\text{П},a} + P_{\text{ВХКК},i} / P_{\text{ВХКК},a}) / 3,$$

$$\text{Эл} = (\text{ЛА},i / \text{ЛА},a + D_{\text{ПР},i} / D_{\text{ПР},a} + P_{\text{БР},i} / P_{\text{БР},a}) / 3$$

$$O_{\text{П}} = (L_{\text{run},i} / L_{\text{run},a} + P_{\text{ОШ},a} / P_{\text{ОШ},i} + P_{\text{min},i} / P_{\text{min},a}) / 3,$$

где  $N_{\text{ПР}}$  - число выполнений,  $P_{\text{П}}$  - доля подкреплений,  $P_{\text{ВХКК}}$  – сила связи двухзвенной пищевой последовательности  $V_x \rightarrow K_1 \rightarrow K_2$ , где  $V_x$  – Вход в лабиринт,  $K_1, K_2$  – подкрепляемые кормушки, ЛА - локомоторная активность,  $D_{\text{ПР}}$  - длина выполнения,  $P_{\text{БР}}$  - доля

безусловнорефлекторных реакций,  $L_{гип}$  - длина непрерывного пробега,  $P_{ош}$  – вероятность ошибочной пробы,  $P_{min}$  - доля минимизированных решений. Для идеального автомата  $N_{гип} = 25$ ,  $P_{п} = 0.9$ ,  $P_{вхкк} = 0.95$ ,  $ЛА = 725$  отсеков,  $Д_{гип} = 29$  отсеков,  $P_{бр} = 0.2$ ,  $L_{гип} = 4.5$  отсеков,  $P_{ош} = 0.2$ ,  $P_{min} = 0.6$ .

### Показатели когнитивного процесса.

Текстовое представление данных позволяло в рамках семиотического подхода оценить процесс распознавания животным пространственной (синтаксической), семантической и прагматической информации. Последовательность синтаксических символов рассматривалась как *отрезок маршрута*, например БЮММОМЯГ, представляя на семантическом уровне *вектор перемещения* между двумя семантическими элементами, например, БГ – вход-кормушка, а на прагматическом уровне соответствовал *звену*, например, ВхК цепного УР. Под *алгоритмом* поведения понимали выполнение упорядоченной последовательности звеньев. В случае соответствия структуре предложенной задачи выполнение называлось *решением*. Во всех случаях для семантических элементов рассчитывалась сила связи как вероятность последовательного перехода для конкретного события в соответствии с марковскими цепями (Зорин и др., 2013).

Чтобы определить момент распознавания животным отдельных звеньев и целостной структуры задачи, необходимо было установить, когда их возникновение становилось не случайным, порог которого определялся по методу Монте-Карло (Metropolis, Ulam, 1949; Dayhoff, Gerstein, 1983). Выясняли динамику распознавания звеньев  $n$ -грамм (Шеннон, 1963) – последовательности из двух- (ВхК, КК, КВых), трехграмм (ВхКВых, ВхКК, ККВых) и четырехграмм, соответствующей целостному решению задачи (ВхККВых). Момент устойчивого появления в опыте двухзвенной последовательности ВхКК рассматривали как становление *пищевого* поведения в виде последовательного посещения двух подкрепляемых кормушек. Последовательное воспроизведение конструкции ВхККВых с реальным выходом из лабиринта рассматривали как *пищедобывательное* поведение. *Целенаправленность* пищедобывательного поведения в опыте оценивали по динамике вероятности последовательного воспроизведения минимизированного решения  $P_{min}$ . и вычисляли как числовой ряд  $\{P_{min}\}_{i=[3;N_{гип}]}$  каждый член которого представлял собой отношение числа минимизированных решений, выполненных в окне из  $i$  проб. Для каждого

последовательного члена ширина окна последовательно увеличивалась на одну пробу по формуле:

$$P_B = \{P_i\}_{i=3}^{N_{\text{пр}}} = \left\{ \frac{(N_{\text{мин}})_3}{3}, \frac{(N_{\text{мин}})_4}{4}, \dots, \frac{(N_{\text{мин}})_i}{i}, \frac{(N_{\text{мин}})_{i+1}}{i+1}, \dots, \frac{(N_{\text{мин}})_{N_{\text{пр}}}}{N_{\text{пр}}} \right\}$$

где  $i$  может принимать значения от 3 до  $N_{\text{пр}}$  в опыте включительно.

### Тактические показатели.

Текстовая запись поведения позволяла провести алгоритмический анализ становления навыка и его оптимизацию в процессе распознавания структуры задачи, Рассматривая каждую пробу как обход, последовательность действий разделяли на фрагменты (блоки), устанавливали принадлежность к варианту тактики в соответствии с классификацией (Никольская, 2010) и подсчитывали их долю. На основании эмпирического опыта были выделены четыре тактики поведения: *локальные* представляли собой кольцеобразные побежки типа Вх-Вых, ВхКВых, реализация которых совершалась, как правило, на большой скорости без взятия пищи, *ненаправленные обходы* - стохастическое посещение семантических элементов, *ситуационно-обусловленные обходы*, при осуществлении которых животные использовали внешние ориентиры среды. В качестве *напоминания* животные могли использовать различные ошибочные попытки, такие как заглядывание в ложные кормушки или подход к выходной двери, после чего следовал переход на другую половину лабиринта, где можно было бы получить второе подкрепление.

Переход на тактику *целенаправленного обхода* связан с формированием программы поведения в виде последовательности действий – решения, когда на основе теперь уже внутренних детерминант (векторного представления) осуществляется закономерный задачи переход от одного звена к другому в соответствие со структурой. Среди целенаправленных обходов выделены различные варианты: *повторы* – многократные посещения подкрепляющих пустых кормушек перед выходом из лабиринта; *заглядывание* – выход из лабиринта после однократного заглядывания в одну из пустых кормушек, *минимизированное решение* – выход после посещения двух подкрепляющих кормушек; *половинчатый вариант* – посещение одной кормушки.

Анализ процесса воспроизведения.

Процесс воспроизведения оценивали по моменту появления в опыте целенаправленного минимизированного варианта *ВхККВых*, при этом оценивали скорость его извлечения как  $I = 1 - (n-1) \cdot 10^{-1}$ ; где  $n$  – номер пробы; кратковременное удержание в оперативной памяти – как  $KУ = 1 - (m-1) \cdot 10^{-1}$ , где  $m$  – номер пробы, начиная с которой животное могло повторить последовательно подряд минимизированный вариант; его стереотипное повторение определяли как  $СП = 1 - (k-1) \cdot 10^{-1}$ ; где  $k$  – номер пробы.

Психо-эмоциональные показатели.

Поскольку в рамках данной задачи характер безусловнорефлекторных проявлений отображал типологические особенности ВНД и менялся в зависимости от этапа познавательного процесса, отображая уровень напряжения, связанного с распознаванием структуры задачи, безусловные проявления в контексте условнорефлекторной ситуации были приняты нами как отражение психоэмоциональные состояния. Учитывая различную частоту проявления отдельных реакций в опыте, различавшихся в десятки и сотни раз, для корректной оценки использовали взвешенную частоту (Никольская, 2009). В связи с этим реальная частота умножалась на *весовой коэффициент*, рассчитанный как величина, обратная вероятности возникновения реакции в опыте. Весовые коэффициенты определялись на основании большого числа измерений в выборке из 300 интактных животных по формуле:

$K_i = [\sum(R_1 + R_2 + \dots R_{23}) / \sum R_i]$ , где  $K_i$  – весовой коэффициент реакции -  $R_i$ .  $[\sum(R_1 + R_2 + \dots R_{23})]$  – сумма всех психо-эмоциональных проявлений в анализируемом массиве,  $\sum R_i$  – количество  $i$ -ых реакций в анализируемом массиве,

В настоящей работе у мышей F1 было выделены 18 различных психоэмоциональных проявлений (Табл.1), объединенных в 7 классов.

Последовательная регистрация этих проявлений в совокупности с условнорефлекторными действиями позволили оценивать психоэмоциональное состояние животного в процессе распознавания проблемной ситуации. В работе анализировалось соотношение контекстных и неконтекстных типов проявления, а также активных и пассивных подтипов неконтекстных проявлений.

## Психо-эмоциональные проявления у мышей

Тип	Подтип	Класс		Вид реакции	код	Проявление в поведении
Контекстные проявления	Определение местонахождения	1	Ориентировочные	нюханье	<b>s</b>	Нюхательные движения без остановки перемещения
				стойки		вертикальный стойки с отрывом передних конечностей
	Выбор направления	2	Ориентационные	остановки	<b>o</b>	прекращение движения менее чем на 5 с
				колебания	<b>h</b>	горизонтальные движения головой в развилках лабиринта
Неконтекстные проявления	Пассивные	3	Груминг	умывания	<b>w</b>	облизывание морды и тела
				чесания	<b>r</b>	кратковременное покусывание и почесывание лапами тела
		4	Пассивное избегание	сидение	<b>i</b>	неподвижное расслабленное сидение более 5 с
				застывание	<b>z</b>	неподвижная напряженная поза в течение более 5 с
	Активные	5	Смещённые реакции	лизание	<b>l</b>	облизывание пола и стенок камеры
				грызения	<b>g</b>	покусывание различных частей камеры
				карабканье вверх	<b>b</b>	попытки покинуть камеру с помощью вертикальных подтягиваний
		6	Стрессовые реакции	чихание	<b>e</b>	чихание
				отряхивание	<b>x</b>	резкое отряхивающее движение всем телом
	7	Невротические реакции	Удары хвостом	–	удары хвостом по полу	
			чесотка	<b>m</b>	навязчивое почесывание тела в быстром ритме	
			прыжок	<b>j</b>	резкое подпрыгивание по ходу движения	
			тик	<b>t</b>	резкое подергивание всем телом	
			испуг	<b>?</b>	резкий бросок в сторону	

Полученные значения нормировались относительно суммарного веса всех реакций  $N_{K_i} = K_i / \sum K_i$ .

Показатели основных свойств ВНД.

Текстовая запись поведения позволяла оценить основные свойства ВНД животных и их проявление в условнорефлекторной деятельности. В настоящей работе использованы критерии, детально обоснованные в ряде предыдущих публикаций (Ещенко и др., 1999; Никольская, 2010), позволяющие получить основные характеристики возбуждения, торможения, их уравновешенность и подвижность. Для более полной характеристики основных свойств ВНД, их оценка осуществлялась как на этапе ориентировки (1-2 опыты), так и на этапе стационарного воспроизведения навыка.

В самом начале обучения на этапе максимальной неопределенности проблемной ситуации производилась оценка основных свойств ВНД, наиболее четко отображающих исходные “генетические” свойства нервных процессов согласно И.П.Павлову (1973). На этом основании *длительность фазы возбуждения* ( $D_B$ ) оценивалась как среднее время локомоторной активности, в течение которого значения двигательной активности (ЛА) не снижались более чем на 30%. *Интенсивность фазы возбуждения* ( $I_B$ ) - уровень локомоторной активности, совершенной за период  $D_B$ . Под *подвижностью процесса возбуждения* ( $P_B$ ) понимали скорость перехода из фазы торможения в фазу возбуждения.

Рассматривая процесс торможения в незнакомой среде с точки зрения охранительной роли в соответствии с классическими представлениями (по Асратяну, 1955), определяли *длительность торможения* ( $D_T$ ) как среднюю продолжительность минимальной локомоторной активности, в течение которой значения ЛА не поднимались в пределах минуты более чем на 30%. *Глубина торможения* ( $G_T$ ) – уровень снижения за период  $D_T$ . В качестве *подвижности процесса торможения* ( $P_T$ ) рассматривали среднюю скорость падения ЛА до минимальных значений.

На этапе сформированного навыка оценивали *проявление основных свойств ВНД* в условнорефлекторной деятельности. В отличие от этапа ориентировки процесс возбуждения отображался не в двигательной активности, а в интенсивности мотивационного состояния, необходимого для реализации пищедобывательного навыка в условиях свободного выбора (по Никольской, 2010). Именно поэтому *длительность условнорефлекторного возбуждения* ( $D_{УРВ}$ ) рассчитывали как время опыта, в течение которого частота заходов в лабиринт было не менее двух выполнений/мин. *Интенсивность условнорефлекторного*

*возбуждения* ( $I_{УРВ}$ ) – как суммарное количество проб, совершенных за период  $D_{УРВ}$ . *Устойчивость очага возбуждения* ( $У_{УРВ}$ ) в качестве интегративной характеристики мотивационного состояния определяли как произведение ( $D_{УВР} * I_{УРВ}$ )\* $10^{-1}$ .

Процесс торможения на этапе завершения обучения определялся с точки зрения устойчивости условнорефлекторного очага, т.е. способности длительно безошибочно воспроизводить сформированное решение, рассматривая этот показатель как характеристику внимания (Ухтомский, цит. по 2002; Крюков, 2006). Под *длительностью условнорефлекторного торможения* ( $D_{УРТ}$ ) понимали время, в течение которого животные могли последовательно выполнять минимизированные решения, *интенсивностью торможения* ( $I_{УРТ}$ ) – количество безошибочных проб, совершенных за период  $D_{УРТ}$ . Устойчивость торможения рассматривали как показатель возможности последовательного воспроизведения минимизированных вариантов решения ( $У_{УРТ}$ ) – произведение ( $D_{УРТ} * D_{УРВ}$ )\* $10^{-1}$ , что может быть описано в терминах удержания внимания.

### ***Гормональный анализ***

Состояние гормональной активности изучали в зависимости от метаболического и когнитивного факторов. Представляло интерес оценить уровень в крови таких гормонов, как грелин, лептин и нейропептид Y, тесно связанных с регуляцией пищевого поведения, по мнению многих исследователей (Beck, 2006; Benoit, Davis, Davidson, 2010). Учитывая тот факт, что наши эксперименты проходили в течение длительного периода времени, в течение которого животные не только регулярно подвергались серьезной информационной нагрузке, но и должны были существовать при особом режиме кормления, представляло интерес оценить уровень тиреоидных гормонов в крови как показателей интенсивности обмена веществ (Bernal, 2017). В нашей работе предъявлялась предельная информационная нагрузка, а процесс обучения сопровождался смещенными, стрессовыми и невротическими психо-эмоциональными проявлениями, в связи с чем важно было оценить изменение уровня в крови кортикостерона, отображающего по мнению многих исследователей уровень напряженности функционального состояния (Sandi, Pinelo-Nava, 2007). Кроме того, поскольку в качестве объекта исследования были выбраны самцы, было интересно исследовать изменение в крови уровня тестостерона, главного андрогенного гормона. Учитывая мультифакторную

природу всех исследуемых гормонов, их причастность к регуляции обмена веществ, а также высших психических функций, исследовали уровень содержания гормонов в трех различных функциональных состояниях: сытость, голод, информационная нагрузка – в интактном состоянии и при гиппокампэктомии.

Для оценки активности гормонов в сыворотке крови сразу после окончания обучения мышей выводили из эксперимента передозировкой диэтилового эфира. Анализ содержания гормонов производили, используя микропланшетный иммуноферментный анализатор (ИФА) «ANTHOS 2010» (Австрия), определяли уровень грелина, лептина нейропептида Y «Cusabio biotech. co., LTD» (Китай), общего трийодтиронина (Т3) и общего тироксина (Т4) «Monobind Inc.» (США), кортикостерона (IBL, Германия), тестостерона «DVC» (Канада). Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с регламентом использования лабораторных животных в ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН, принятым и утвержденным комиссией по биоэтике. Иммуноферментный анализ проводился в Научно-исследовательском институте морфологии человека (ФГБНУ НИИМЧ) под руководством доктора биологических наук М.Е.Диатроптова.

### ***Операция***

Гиппокампэктомия производилась методом электролитического билатерального разрушения дорсального гиппокампа током 2 мА в течение 12 с, которое производили стереотаксически под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг, внутривенно) через нихромовые электроды (0.3 мм); координаты определяли по атласу мозга мыши AP (mm): -2.3; LR: - 1.75; H: 2.25 (Paxinos, Franklin, 2008). Эксперименты начинали через 2 недели после операции, продолжительность серии составляла от 15 до 30 суток. Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с регламентом декларации ЕС от 2010 г. об использовании лабораторных животных. Опыты длительностью 10 мин проводились каждый день при пищевой депривации 24 часа. По окончании обучения для этих групп осуществлялась оценка гормонального состояния.

### ***Морфологический анализ***

Фиксацию мозга проводили путем транскардиальной перфузии. Животное наркотизировали летальной дозой хлоралгидратного наркоза (1г/кг) после чего фиксировали за конечности и вскрывали грудную клетку. Через канюлю, вставленную в левый желудочек, с помощью перистальтического насоса (ПН-1)

проводили перфузию сначала физиологическим раствором, затем 4 % раствором параформальдегида на фосфатном буфере (PBS). По окончании перфузии проводили постфиксацию извлеченного мозга в течение 24 ч, а затем 24-часовую импрегнацию 30% раствором сахарозы. Срезы толщиной 40 мкм изготавливали на замораживающем микротоме МС-2 с охладителем ОМТ-0228 ТЕХНОМ.

Объем повреждения высчитывался на каждом срезе, после чего на основе формулы высчитывали средний объем повреждения для каждого животного.

### ***Статистическая обработка данных.***

Обработка данных выполнена в программе Microsoft Excel 2003, Matlab (R2007a). Проверку на нормальность полученных распределений определяли при помощи описательной статистики в программе Statistica 8.0 с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, а также методом построения нормально-вероятностных графиков. Для распределений, удовлетворяющих критерию нормальности использовали параметрическую статистику (критерий t-Student, + однофакторный, двухфакторный критерии ANOVA). Статистическую достоверность отличия долевых показателей: вероятности перехода, доли безусловных выполнений, вероятность последовательного воспроизведения и др. оценивали по методу  $\phi$  преобразования (критерий Фишера для определения достоверности различий альтернативных долей, Лакин, 1991). Для статистической обработки ненормальных распределений использовали непараметрический критерий U Манна-Уитни для сравнения несвязанных совокупностей и  $\lambda$  – критерий Колмогорова-Смирнова для более подробной оценки кривых распределения.

Корреляционный анализ осуществляли в программе Statistica 8.0 с использованием непараметрического коэффициента Спирмена. Многомерный анализ данных осуществляли с помощью иерархического кластерного анализа: евклидово расстояние вычислялось методом полной связи. Все значения в работе приведены по форме мода  $\pm$  дельта. Уровень значимости во всех тестах был принят за  $p < 0.05$ .

### ***Экспериментальные животные.***

Работа проводилась на мышах гибридах первого поколения F1(C57BL/6 $\times$ DBA/2) (питомник РАМТН, самцы, масса тела 20–22 г) общим количеством 165 животных, которых содержали в пластиковых клетках (39 $\times$ 21 $\times$ 15 см) по 10 особей при постоянном доступе к воде при 12-ти часовом

световом цикле и температуре 23-26°C, относительная влажность воздуха изменялась в пределах 40-50%.

### *Экспериментальные серии:*

Поскольку целью настоящего исследования состояла в изучении психофизиологических закономерностей познавательной деятельности и сопровождающих нейроэндокринных эффектов при повреждении дорсального гиппокампа, были проведены следующие серии:

**Серия №1** (n = 15): Контроль в сытом состоянии (СК). Мыши содержались в условиях свободного доступа к пище и воде в домашней камере (39×21×15 см) в течение 30 суток. Каждый экспериментальный день животных пересаживали в простую экспериментальную среду, где они также имели свободный доступ к воде и пище на протяжении опыта длительностью 10 мин. По окончании эксперимента осуществлялся забор крови для анализа содержания гормонов.

**Серия №2** (n = 15): Контроль в голодном состоянии (ГК). Мыши содержались в домашней камере. Режим питания представлял собой чередование периодов депривации (23 часа) и доступа к пище (1 час). Как и в первой серии, животных в голодном состоянии пересаживали из домашней клетки в простую экспериментальную среду без доступа к пище, где в течение 10 минут регистрировали поведенческие показатели. После эксперимента животных содержали в условиях доступа к воде и пище в течение часа, после чего возвращали в домашнюю клетку. Длительность серии – 30 суток. По окончании эксперимента осуществлялся забор крови на анализ гормонов в состоянии голода.

**Серия №3** (n = 30): Обучение (Об): Мыши содержались в домашней камере, режим питания представлял собой чередование периодов депривации (23 часа) и доступа к пище (1 час). Каждый день на 10 минут животные индивидуально помещались в лабиринт, где им предлагалось самопроизвольно решить пищедобывательную задачу. В качестве подкрепления использовали кусочки сыра твердых сортов весом  $0.02 \pm 0.01$  грамм. После обучения мышей докармливали в течение 40 мин в клетке содержания. После завершения обучения проводили дополнительные поведенческие тесты на пластичность сформированного навыка, такие как:

- Тест № 1: Характеристика поведения при изменении внутреннего состояния («тест на сытость»).

- Тест № 2: Особенности поведения при изменении пространственных условий среды (тест на «перегородку»). В середине опыта в момент, когда животное оказывалось в свободном поле, в лабиринте устанавливали перегородку таким образом, чтобы животное не могло воспользоваться предпочитаемым маршрутом к первой подкрепляемой кормушке (рис. 2).

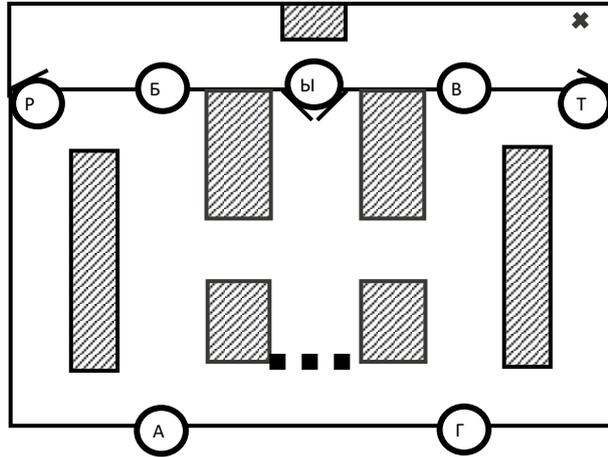


Рис. 2. Изменение пространственной конфигурации лабиринта.

Пунктиром показана перегородка, которую временно устанавливали в лабиринте, остальные обозначения как на рис. 1.

- Тест № 3: Особенности развития угасательного торможения (отмена подкрепления в первой кормушке): отменяли подкрепление в первой предпочитаемой кормушке, оставляя во второй.

- Тест № 4: Оценка пластичности поведения в ответ на изменение условий задачи (тест на чередование): Изменение состояло в том, что животным предлагали возможность многократного подкрепления в пределах пробы за счет чередования кормушек без необходимости выхода в свободное поле.

После окончания обучения производился анализ крови на содержание гормонов сразу после опыта.

**Серия №4** ( $n = 15$ ): Ложнооперированный контроль (Л-К). Для учета неспецифического влияния операционного вмешательства на процесс обучения в многоальтернативном лабиринте формировали особую группу ложнооперированных животных (Л-К): за две недели до начала обучения животные подвергались воздействию хлоралгидратного наркоза (350 мг/кг, внутримышечно), после чего выполнялась процедура трепанации черепа без

разрушения мозговой ткани. Дальнейшая процедура обучения соответствовала серии №3:

**Серия №5** (n = 15): Контроль в сытом состоянии после гиппокампэктомии (НРС-СК). Предварительно за 2 недели до начала эксперимента животные подвергались гиппокампэктомии. После периода восстановления условия и процедуры аналогичны серии №1.

**Серия №6** (n = 15): мыши в голодном состоянии после гиппокампэктомии (НРС-ГК). Предварительно за 2 недели до начала эксперимента животные подвергались гиппокампэктомии. После периода восстановления условия и процедуры аналогичны серии №2.

**Серия №7** (n = 30): обучение в лабиринте после гиппокампэктомии (НРС-Об). После операции и периода восстановления условия и процедуры аналогичны серии №3.

**Серия №8** (n = 20): Обучение - гиппокампэктомия (О-НРС). Мыши обучались в лабиринте в течение 15 дней, после чего осуществлялась процедура гиппокампэктомии. После периода восстановления животные тестировались на сохранность сформированного навыка, проводились дополнительные поведенческие тесты аналогичные серии №3

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Глава I. Психофизиологическая характеристика познавательной деятельности мышей F1 (C57BL/6×DBA/2) в норме и при гиппокампэктомии****Часть I. ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВЕДЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ИНТАКТНЫХ МЫШЕЙ F1****РАЗДЕЛ 1. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОБУЧЕНИЯ ПРИ ОРГАНИЗАЦИИ ПИЩЕДОБЫВАТЕЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ**

Проведенные исследования показали, что интактные мыши успешно решили задачу в условиях свободного выбора и смогли организовать свое поведение в виде многократного воспроизведения минимизированного четырехзвенного навыка Вх-К<sub>1</sub>-К<sub>2</sub>-Вых в циклической форме. Поскольку предложенная проблемная ситуация не могла быть решена в пределах симультанности восприятия, процесс обучения проходил этапы, последовательно сменяющие друг друга по мере освоения проблемной ситуации ( $11.3 \pm 1.4$  опытов): 1) освоение пространства лабиринта (1–2 опыты), 2) распознавание структуры задачи (2–4 опыты), 3) порождение различных вариантов ее решения (4 – 7 опыты), 4) выбор оптимального варианта решения (7 – 8 опыт), 5) угашение нерациональных вариантов (7 – 11 опыты), 6) стабилизация (11–17 опыты), когда животные стереотипно воспроизводили навык.

**ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ АСПЕКТ.**

Характерная особенность обучения интактных мышей состояла в том, что основные поведенческие показатели развивались согласованно и *последовательно* по мере освоения проблемной ситуации. В процессе обучения последовательно нарастали такие моторные показатели, как лвигательная активность (ЛА), скорость перемещения ( $V_m$ ) и показатель прогностической функции по Келеру (1998) – длина непрерывного пробега ( $L_{run}$ ), в то время как длина маршрута и время пробы ( $L_t$ ,  $T_t$ ), доля безусловнорефлекторных проявлений в опыте ( $P_{уса}$ ) последовательно снижались. Основные условнорефлекторные процессы – исследовательская активность, поведенческая эффективность и угасательная активность – развивались по единому экспоненциальному закону (рис. 1.1), т.е. приращение условнорефлекторной эффективности происходило постепенно по мере накопления опыта.

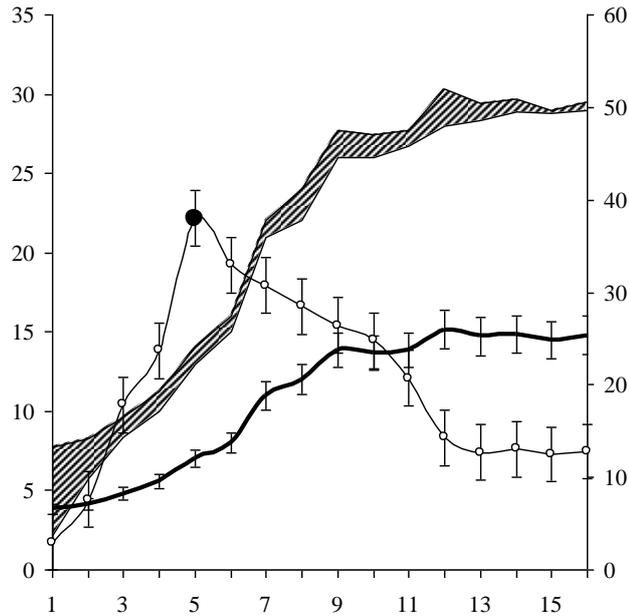


Рис. 1.1. Динамика условнорефлекторных показателей обучения.

По горизонтали – опыты, по вертикали: толстая линия – число проб, белая площадь – подкрепления; заштрихованная площадь – число подкреплений, доступное животному в опытах, белый маркер – ошибки (ось ординат расположена справа); черная точка – фазовый переход от этапа исследования структуры задачи к этапу угашения ошибок; вертикальные линии – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$  по U критерию Манна-Уитни.

Знакомство с лабиринтным пространством начиналось с выраженного рефлекса настороженности (Павлов, 1951): так, на фоне высокой локомоторной активности животные при посещении кормушек редко брали подкрепление (рис. 1.1;  $N_{\Pi} < N_{\Pi P}$ ), совершая локальные побежки Вх-Вых или Вх-К-Вых и перемежая их активными и контекстными психо-эмоциональными реакциями. При этом происходило последовательное снижение уровня локомоторной активности (от  $293.8 \pm 34.6$  до  $265.1 \pm 42.3$ ,  $p < 0.05$ ), на фоне постоянных показателей длины непрерывного пробега ( $2.2 \pm 0.1$ ). Уже ко второму опыту животные начинали активно брать пищу из обеих кормушек (рис. 1.1,  $N_{\Pi} > N_{\Pi P}$ ) и фактически впервые сталкивались с проблемной ситуацией, а именно с тем, что не каждый подход к подкрепляемой кормушке сопровождался подкреплением, поскольку для повторного получения подкрепления в тех же кормушках необходимо самопроизвольно выйти из лабиринта и снова в него войти. Невозможность получить повторное подкрепление в одних и тех же кормушках *в пределах пробы* провоцировало резкое усиление исследовательской активности в виде ошибок (инкремент  $N_{\text{ОШ}} = 8.8 \pm 0.5$  рис. 1.1) Таким образом, начинался второй этап обучения – этап выяснения структуры задачи.

Кривая ошибок была представлена двумя четко выраженными фазами (рис. 1.1): быстрым нарастанием с инкрементом  $8.8 \pm 0.5$  в пределах 5-ти опытов и последующим их относительно медленным снижением с декрементом  $2.9 \pm 0.8$  (5 – 11 опыты) до уровня  $9.7 \pm 1.3$  ошибок/опыт. Примечательным в этом отношении оказался тот факт, что осуществление фазового перехода, связанного с выяснением структуры задачи (5 опыт), потребовало у интактных мышей в сумме  $90.1 \pm 10.3$  ошибок (4 опыта,  $25.4 \pm 3.8$  проб), в то время как переход к устойчивому воспроизведению навыка потребовало вдвое больше «усилий»: 6 опытов,  $202.1 \pm 34.2$  ошибок,  $72.4 \pm 8.5$  проб.

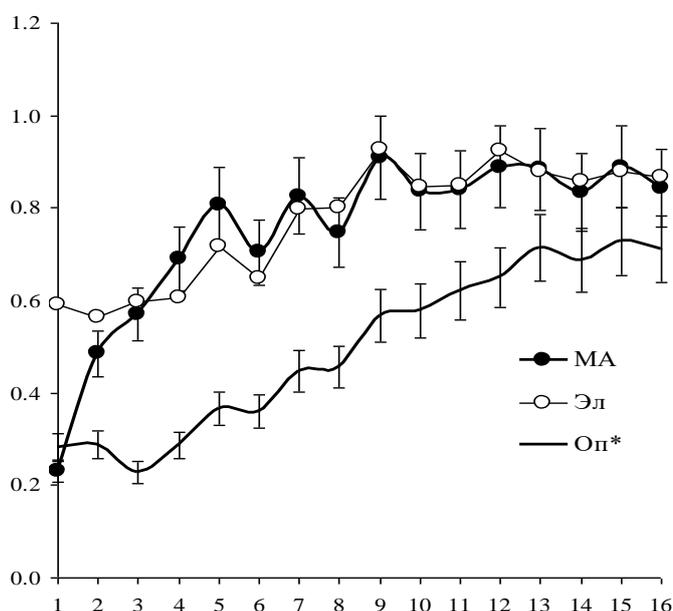


Рис.1.2. Интегративные показатели обучения интактных мышей.

По горизонтали – опыты; по вертикали: тонкая линия – организованность поведения (Оп), белый маркер - локомоторная эффективность (Эл), черный маркер – мотивационная активность (МА).

Принципиальная особенность обучения интактных мышей состояла в том, что высокий уровень ошибок не препятствовал росту поведенческой эффективности ( $N_{\Pi}$ ): количество проб начинало увеличиваться постепенно по мере освоения проблемной ситуации, с постоянным приращением  $1.8 \pm 0.3$ , стабилизируясь одновременно с окончанием процесса угашения ошибок к 11 – 12 опытам (рис. 1.1). Однако на этапе стабилизации ошибки оставались на уровне 30% от момента начала угасательной активности. Характерно, что на всем протяжении обучения у интактных мышей количество реально полученного подкрепления не совпадало с максимально возможным – (рис. 1.1  $N_{\Pi}$ ). Анализ

мотивационной активности (МА), локомоторной эффективности (Эл) и его организованности (Оп) выявил четкую сопряженность этих характеристик в процессе распознавания структуры задачи (рис. 1.2). Выяснилось, что как двигательный, так и мотивационный компоненты поведения развивались сцеплено и синхронно за исключением начального этапа, в течение которого животные отказывались от подкрепления и демонстрировали выраженный рефлекс настороженности. В отличие от двигательного и мотивационного компонент обучения, уже к пятому опыту достигавших высоких значений ( $МА = 0.81 \pm 0.09$ ,  $Эл = 0.072 \pm 0.08$ ), организованность поведения существенно отставала. Приращение поведенческой организованности происходило постепенно с низким инкрементом  $dx/dt = 0.064$ , только к 13 опыту происходила его стабилизация, при этом абсолютные значения оказывались невысокими ( $Оп = 0.69 \pm 0.08$ ). Таким образом, все рассматриваемые интегративные процессы развивались последовательно и сопряженно, по единому экспоненциальному закону, т.е. по мере накопления исследовательского опыта.

Парадоксальность первого опыта – высокая вероятность успеха – была обусловлена низким уровнем ошибок из-за выраженного рефлекса осторожности. Последующие развитие исследовательской активности происходило на фоне падения вероятности успеха, и как только плотность ошибки в пробе резко снижалась вероятность успеха возрастала до  $P = 0.62 \pm 0.07$ .

Таким образом, динамика общих показателей обучения, таких как количество проб, характер подкрепления, возрастание ошибок и их угашение, а также динамических характеристик, таких как двигательная активность, скорость перемещения, длина непрерывного пробега, время и длина пробы, доля безусловных реакций, изменялись в процессе обучения *согласованно* по единому экспоненциальному закону, удовлетворяя принципу *сопряженности*. Принципиальной особенностью интактных животных было последовательное увеличение результативности поведения по мере накопления опыта, т.е. промежуточные результаты познавательного процесса получали свое фенотипическое разрешение по ходу обучения в виде приращения условнорефлекторной эффективности.

### КОГНИТИВНЫЙ АСПЕКТ.

Информационный анализ распознавания структуры задачи позволил выявить принципиальные события, лежащие в основе фазовых переходов на условнорефлекторном уровне.

Удалось выяснить, что на этапе знакомства с пространственной структурой лабиринта ключевые звенья задачи ВхК и КК исходно воспроизводились сцеплено ( $P_{ВхК} (0.71) \approx P_{КВых} (0.70) > P_{КК} (0.34)$ ), (рис. 1.3.А), проявляясь в поведении в виде локальных тактик типа ВхКВых (рис. тактики) – выполнявшихся на высокой скорости. Такое поведение рассматривалось как инстинктивное в соответствии с представлениями К.А.Никольской и др. (1995). По мере снятия неопределенности относительно структуры пространства, на фоне резкого снижения силы связи ВхКВых звенья ВхК и КВых начинали воспроизводиться независимо, в результате чего их значимость соответствовала неравенству  $P_{ВхК} (0.82) > P_{КК} (0.61) = P_{КВых} (0.60)$ . На фоне увеличения силы связи звена КК – последовательный переход между подкрепляемыми кормушками – начинала доминировать двухзвенная последовательность ВхКК (рис. 1.3.Б), соответствующая целенаправленному поведению относительно предложенной задачи (рис. 1.4.А), т.е. делался выбор в пользу *последовательного* посещения двух подкрепляемых кормушек. К 4-му опыту выделенные звенья задачи по силе связи выстраивались в соответствии со своим положением в структуре будущего решения:  $P_{ВхК} (0.88) \geq P_{КК} (0.76) > P_{КВых} (0.51)$ . Именно в этот момент звенья ВхК и КК вновь начинали воспроизводиться сцеплено в составе последовательности ВхКК.

Следует отметить, что в отличие от звена КК динамика становления звена КВых имела принципиально отличный V-образный характер: нисходящая фаза соответствовала разворачиванию исследовательской активности, в то время как возрастание КВых было сопряжено с угашением ошибок и оптимизацией поведения. Обучение заканчивалось установлением равнозначности отдельных звеньев задачи, что свидетельствовало об их сцепленном воспроизведении в структуре единой последовательности ( $P_{ВхК} (0.92) \approx P_{КК} (0.86) \approx P_{КВых} (0.79)$ ).

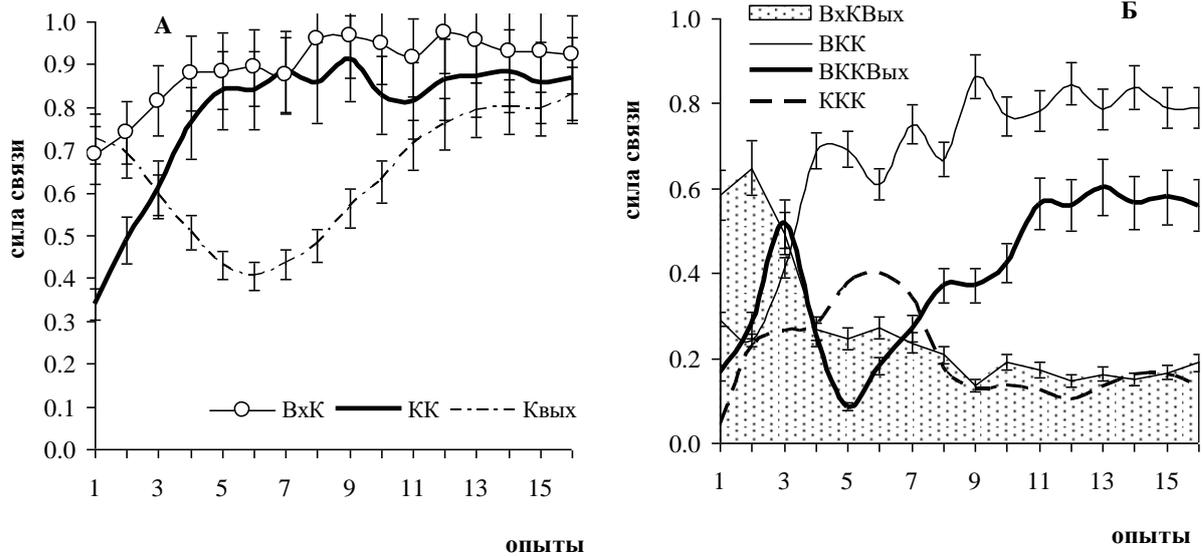


Рис.1.3. Динамика распознавания структуры пищедобывательной задачи у мышей F1 в контроле.

По горизонтали – опыты; по вертикали вероятность перехода; **А** – распознавание отдельных звеньев задачи (семантические двухграммы): серая линия – последовательность VxK, пунктирная линия – KВых, сплошная черная линия – KK. **Б** – распознавания  $n$ -звенных последовательностей: заштрихованная область – инстинктивная программа VxKВых, тонкая линия – последовательная побежка к двум подкрепляющим кормушкам (VxK1K2) как вариант пищевого УР, пунктирная линия – последовательное посещение кормушек с кормом и пустых (KKK); жирная линия – последовательность VxK1K2Вых, соответствующая структуре пищедобывательного решения. Вертикальная линия – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$ .

Анализ распознавания целостной структуры решения (трех- и четырехграммы) (рис. 1.3.Б) выявил один интересный феномен, обозначенный нами как сенситизация. Как только происходило расщепление инстинктивной конструкции, в пределах опыта резко возрастала значимость последовательности, соответствующей *будущей* структуре минимизированного решения — Vx-K1-K2-Вых (рис. 1.3.Б). Причем, сила связи ее в этот момент оказывалась достаточно высока ( $M \pm \Delta = 0.72 \pm 0.05$ ) при низкой вероятности ее возникновения в опыте ( $M \pm \Delta = 0.11 \pm 0.04$ , рис. 1.4). Весьма неожиданным оказалось и то, что на фоне доминирования VxKK как по силе связи, так и по вероятности ее воспроизведения, ассоциированная последовательность VxKKВых в дальнейшем практически исчезала из поведения, т.е. воспроизводилась ниже порога случайности ( $0.10 \pm 0.05$ ).

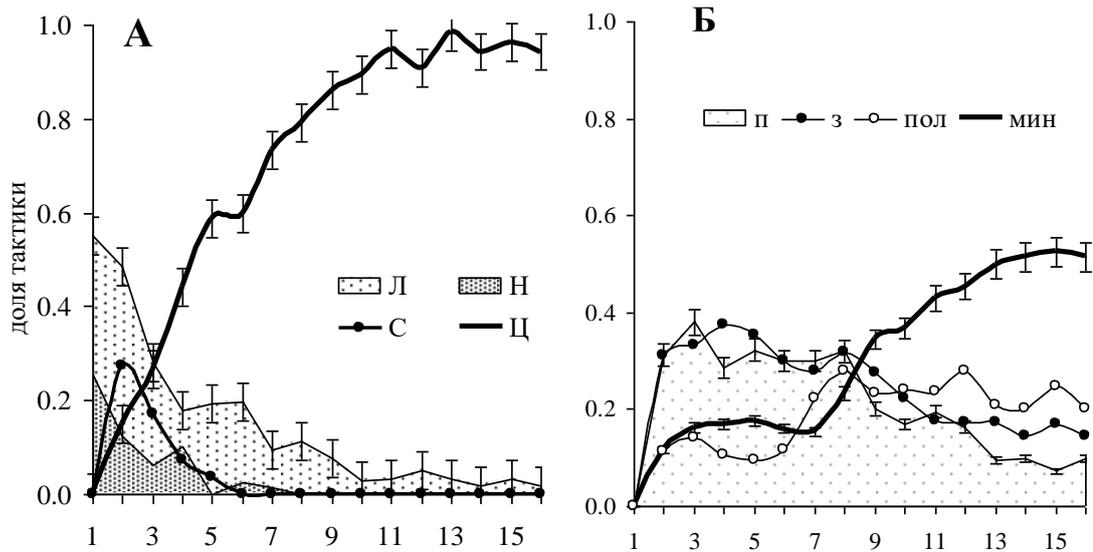


Рис. 1.4 Динамика тактического репертуара при становлении пищедобывательного навыка интактных мышей.

**А** – по горизонтали – опыты; по вертикали доля соответствующей тактики в опыте: площадь в редкую точку – локальные обходы (Л), площадь в частую точку – ненаправленные обходы (Н), черный маркер – ситуационно-обусловленные (С), толстая линия – целенаправленные (Ц); **Б** – по горизонтали – опыты; по вертикали доля целенаправленных тактик в опыте: площадь в точку – повторы (П), черный маркер – заглядывания (З), белый маркер – половинчатые варианты (пол), жирная линия – минимизированные выполнения (мин); вертикальная линия – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$ .

Этот период совпадал с началом порождения различных вариантов переходов между подкрепляемыми кормушками в рамках целенаправленных повторов (ККК, рис. 1.3.Б, семантическое разнообразие  $S_p = 22.3 \pm 5.7$ ), что отображалось на тактическом рисунке в доминировании целенаправленных повторов и заглядываний. На условнорефлекторном уровне процесс семантической генерализации отображался как в увеличении ошибок, так и в усилении условнорефлекторной эффективности (рис. 1.1.А), после чего процесс переходил в критическую фазу – установление равнозначности различных вариантов достижения подкрепления (7 опыт). С этого момента последовательности КВых и ВхККВых начинали синхронно нарастать как по своей силе связи (рис. 1.3.Б), так и по вероятности в опыте (рис. 1.4.А), а последовательность ВхККВых приобретала значение *решения* на фоне резкого падения силы связи остальных вариантов.

Как только стабилизировался мотивационный компонент поведения (рис. 1.2), последовательность ВхККВых начала устойчиво доминировать по силе связи в опыте ( $P_{ВхККВых}(0.52 \pm 0.06) > P_{ВхКККВых}(0.20 \pm 0.03) > P_{ВхКВых}(0.16 \pm 0.02) \geq$

$P_{ВхКК(К)нВых}(0.13 \pm 0.01)$ ). Однако при этом  $ВхККВых$  не достигала максимально возможной силы связи ( $P_{ВхКК}(0.79) > P_{ВхККВых}(0.58) > P_{ККК}(0.19) = P_{ВхКВВых}(0.14)$ ) (рис. 1.3.Б), поскольку в поведении постоянно присутствовали более примитивные в когнитивном отношении варианты, такие как половинки, повторы и заглядывания, доля которых в опыте соответствовала  $0.48 \pm 0.05$  (рис. 1.4.Б). Это коррелировало с постоянным присутствием ошибок в поведении на этапе стабилизации навыка на уровне  $9.8 \pm 1.3$  (рис. 1.1). Примечательно, что устойчивое появление в опыте решения  $ВхККВых$  было существенно отставлено от момента ее первого неслучайного появления (сенситизация, рис. 1.3.Б), в отличие от последовательностей  $ВхКК$  и  $ККК$ .

Алгоритмический анализ позволил выявить особенности становления целенаправленности поведения у интактных мышей. Первые ее признаки начали проявляться в поведении в виде *ситуационно-обусловленных обходов* типа  $ВхК1Вых1К2$ , связанных с получением подкрепления (рис. 1.4.А). Их особенность состояла в том, что при попытке получить подкрепление в двух кормушках в пределах пробы животные использовали внешние ориентиры (например, подходы к выходной двери) в качестве направляющих и связующих сигналов между посещениями подкрепляемых кормушек. Фактически животные объединяли две локальные побежки на двух половинах лабиринта в единый маршрут ( $ВхК1Вых1$  и  $ВхК2Вых \rightarrow ВхК1Вых1К2\dots$ ). И только после этого переходы с одной половины лабиринта на другую стали осуществляться в виде *последовательного* посещения подкрепляемых кормушек – двухзвенной структуры  $ВхК1К2$ . С этого момента все последующие обходы представляли собой варианты целенаправленного поведения.

Следует отметить, что становление целенаправленности происходило на фоне доминирования двух вариантов выполнения: многократных повторов между подкрепляемыми кормушками и заглядываний – однократных подходов к пустым кормушкам (рис. 1.4.Б). В этот период безошибочные целенаправленные варианты – минимизированные и половинки – не превышали порога случайности ( $0.11 \pm 0.03$ ). Таким образом, периоду исследования структуры задачи соответствовала система предпочтения различных целенаправленных вариантов, соответствовавшая принципу *максимума подкрепления*, но не принципу *минимума действия*:  $P_{П}(0.30 \pm 0.06) \approx P_{З}(0.33 \pm 0.04) > P_{мин}(0.15 \pm 0.03) \approx P_{пол} = 0.12 \pm 0.03$

Критические события в тактической картине поведения совпадали с таковыми на когнитивной картине (трехграммы и четырехграммы, точка равнозначности повторов и минимизированных) и происходили к восьмому опыту, когда различные целенаправленные варианты сходились в точке равновозможности. Дальнейшие события заключались в том, что в результате сопоставления различных целенаправленных вариантов мыши выстраивали их в четкую систему приоритетов, отдавая явное предпочтение минимизированной последовательности:  $R_{\text{мин}} (0.50 \pm 0.06) > R_{\text{пол}} (0.21 \pm 0.03) > R_3 (0.17 \pm 0.03) > R_{\text{пов}} (0.10 \pm 0.02)$ .

Таким образом, благодаря информационному анализу удалось вскрыть процесс распознавания трех видов информации: пространственной (синтактической), семантической, связанной с распознаванием структуры задачи и прагматической, связанной с реализацией результата когнитивной деятельности в структуре поведения.

#### ДИНАМИКА ПРОЦЕССА ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ РЕШЕНИЯ.

Рассматривая динамику обучения в рамках процесса воспроизведения последовательности ВхККВых, удалось установить четкую этапность разворачивающихся событий (рис. 12А). Первый этап был связан с феноменом ее извлечения (2-3 опыты), второй – с его кратковременным удержанием в оперативном режиме (4-7 опыты), и третий – с появлением стереотипного повторения (устойчивость), которое, начиная с 8-го опыта, начиналось с первой пробы.

Оказалось, что первые признаки извлечения ассоциации ВхККВых совпадали с ключевым когнитивным событием – моментом сенситизации. Как только животные выполняли *фрагментарно в пределах пробы* элементы ВхК, КК, Квых, они воспроизводились сцеплено в виде целостной ассоциации. Характерно, что этот феномен наблюдался преимущественно во второй половине опыта (на 5-9 минуте) после различных неудачных попыток реализовать пищедобывание (рис. 1.5. Б). Примечательно, что в последующих выполнениях данная ассоциация не повторялась (рис. 1.5.А:  $I \gg KU, p < 0.05$ ).

На следующем этапе наблюдались попытки удержать извлеченную ассоциацию в оперативном режиме, т.е. повторить его 2 раза (рис. 1.5., А и Б, показатель КУ). Характерно, что данное событие, приближаясь к началу опытного времени ( $3.1 \pm 0.4$  минут) могло повториться несколько раз в пределах опыта (рис. 1.5.Б). Это коррелировало с разворачиванием аналитико-синтетического

процесса, связанного с разворачиванием исследовательской активности, обусловленной порождением многообразия различных вариантов решения.

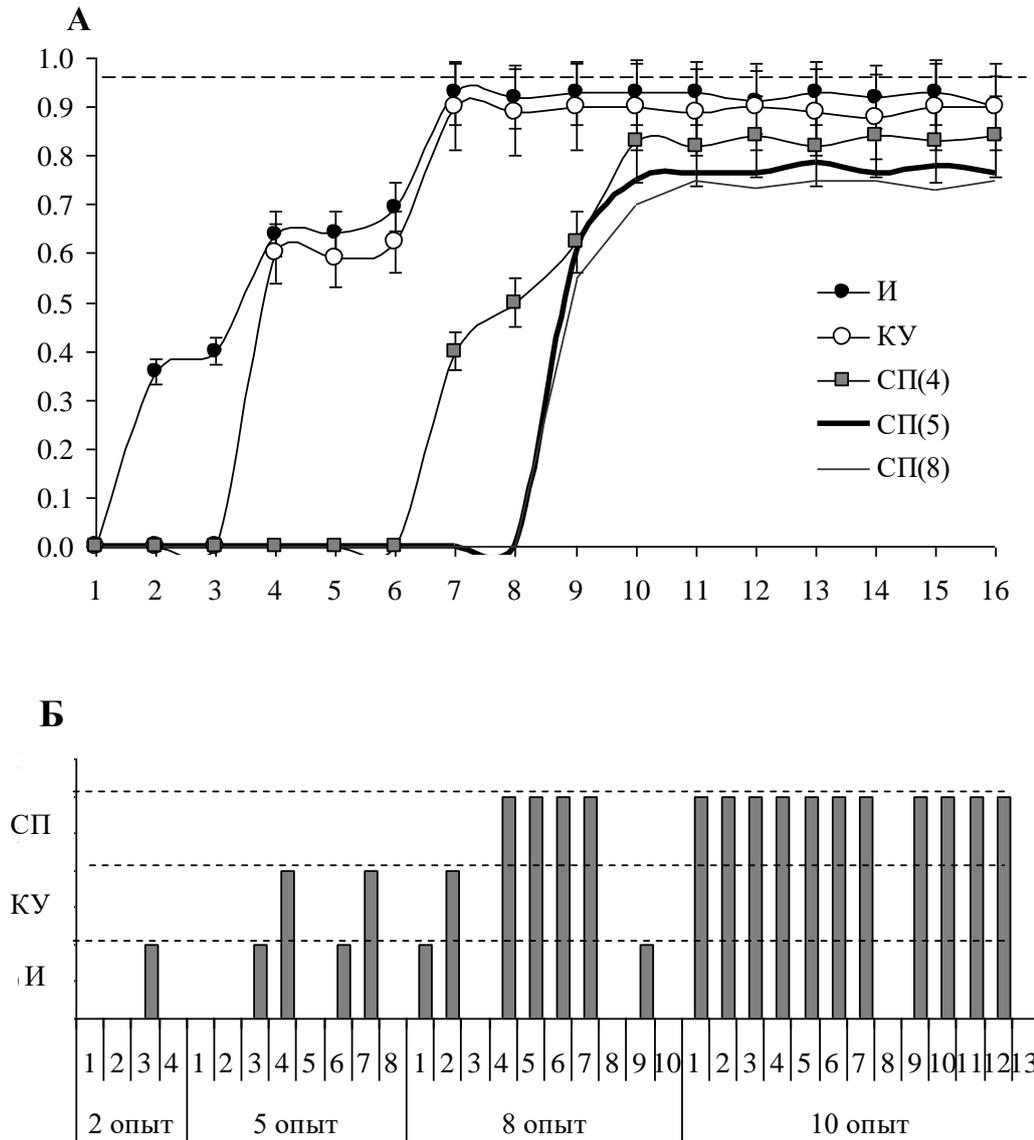


Рис. 1.5. Этапность воспроизведения целенаправленного поведения в процессе обучения (А) и в пределах опыта (Б).

**Рис. А:** по горизонтали опыты, по вертикали скорость появления: черный маркер – извлечение ассоциации ВхККВых (И), белый маркер – кратковременное ее удержание (КУ), серый маркер – стереотипное повторение (4 подряд), толстая линия – 5 проб подряд, тонкая линия – 8 проб подряд; вертикальная линия – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$  по U критерию Манна-Уитни. **Рис. Б:** по горизонтали номер пробы в опыте, по вертикали скорость извлечения (И), кратковременное удержание (КУ) и стереотипное повторение (СП) решения.

В дальнейшем мыши могли извлекать и удерживать в оперативном режиме памятный след уже с первой пробы ( $И = 0.93 \pm 0.08$ ,  $КУ = 0.90 \pm 0.08$ ,  $p > 0.05$ ) и возникали эпизоды устойчивого воспроизведения (СП = 4 подряд), отставленные от начального события извлечения на 2-3 пробы, требуя дополнительного усилия в виде  $2.4 \pm 0.3$  неудачных выполнений (рис.1.5). Такой режим воспроизведения

коррелировал с переломными событиями в когнитивной картине – перекодированием самого «трудного» звена, самопроизвольного выхода из пищевой среды (КВых) и выбором в пользу минимизированного варианта четырехграммы – ВхККВых.

Заключительный этап становления процесса воспроизведения был обусловлен двумя процессами: приурочиванием периодов устойчивой реализации к началу опытного времени и увеличению его продолжительности в среднем до  $8.0 \pm 1.2$  раз подряд (в  $25.6 \pm 3.0$  % наблюдались случаи до 23 раз подряд). С этого момента процесс воспроизведения как целостный акт оказывался окончательно сформированным, ввиду чего интактные мыши могли не только сразу и извлекать и активировать сформированную последовательность, но и использовать сформированный ее на протяжении длительного времени.

В целом, становление воспроизведения целенаправленной последовательности ВхККВых у интактных мышей в соответствии с динамикой обучения носило пошаговый характер. Ассоциированный вариант ВхККВых, впервые появляясь как единичный эпизод целенаправленного выполнения среди множества других в дальнейшем по мере приближения к началу времени опыта требовал все меньше усилий, чтобы животное могла его устойчиво воспроизводить в качестве решения предложенной пищедобывательной задачи.

#### ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ АСПЕКТ.

В настоящей работе у интактных мышей F1 было выделены 18 различных безусловных реакций, которые мы объединили в 7 классов (табл. 3, см. раздел «Методика»). Наибольший вклад в психо-эмоциональный рисунок вносили контекстные проявления ( $0.64 \pm 0.08$ ), активные реакции были представлены преимущественно смещенными ( $0.25 \pm 0.04$ ). Стрессовые и невротические проявления практически отсутствовали ( $0.02 \pm 0.02$ ), а доля пассивных реакций не превышала  $0.09 \pm 0.02$ .

В процессе обучения контекстные и пассивные реакции присутствовали в репертуаре наиболее стабильно, демонстрируя тенденцию к последовательному снижению по мере обучения, в то время как активные реакции появлялись в поведении эпизодически (рис. 1.6.A). Более детальный анализ показал, что наибольшая выраженность активных проявлений наблюдалась в период новизны, а также в окрестности точки перехода от этапа исследовательской активности к этапу угашения ошибок.

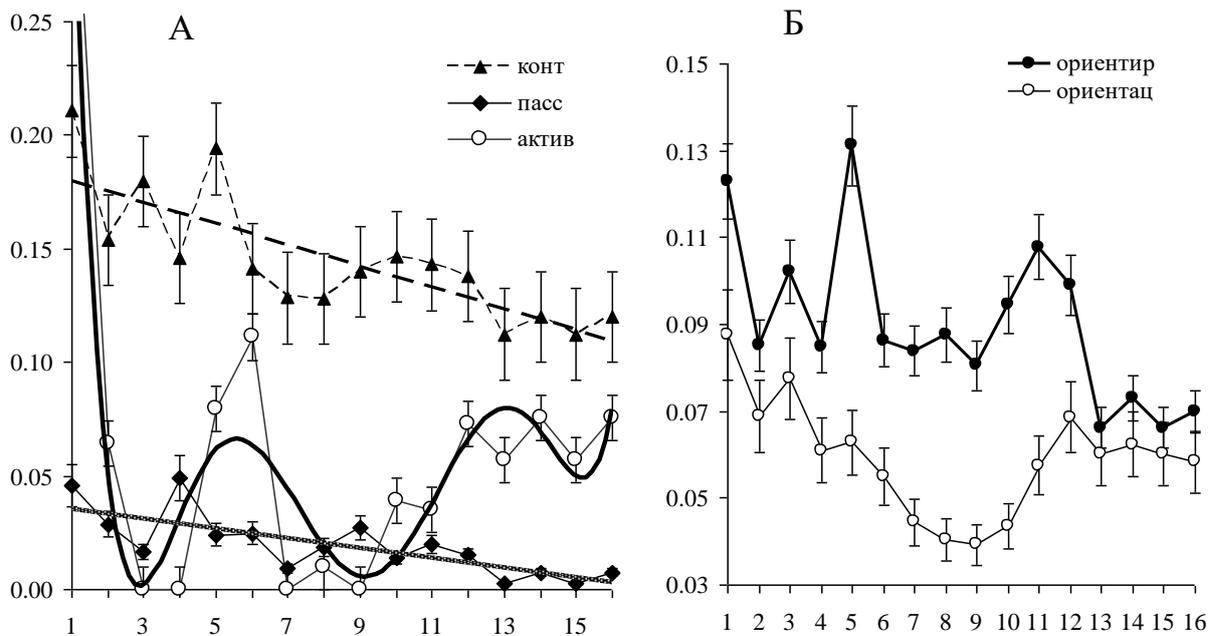


Рис.1.6. Динамика психо-эмоциональных проявлений в процессе обучения.

**А** – динамика трех различных психо-эмоциональных классов: по горизонтали – опыты; по вертикали – взвешенная частота реакций в опыте; треугольный маркер – контекстные реакции, белый – активные, черный – пассивные реакции; **Б** – динамика различных контекстных проявлений: черный маркер – ориентировочные реакции, белый – ориентационные; вертикальная линия – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$  в соответствие с критерием Манна-Уитни.

Удивительным с нашей точки зрения оказался тот факт, что становление целенаправленности происходило в отсутствии активных проявлений (4 опыт). Кратковременная вспышка их наблюдалась в момент порождения различных вариантов целенаправленных повторов (период семантической генерализации), и не была связана с процессом выбора минимизированных решений. Очередное усиление активных проявлений возникало на этапе многократного воспроизведения навыка (рис. 1.6.А).

Пассивные реакции при общей тенденции к снижению по мере обучения резко возрастали в момент становления целенаправленности поведения – доминирования ВхКК (рис. 1.6.) При этом, на фоне последовательного снижения ориентационных проявлений ориентировочные реакции устойчиво удерживались на определенном уровне, усиливаясь на этапе семантической генерализации целенаправленных повторов (опыт 5) и при переходе к этапу устойчивого воспроизведения сформированного решения (с 11-го опыта, рис.1.6.Б).

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ НЕРВНЫХ ПРОЦЕССОВ И ИХ ПРОЯВЛЕНИЕ В ПОВЕДЕНИИ.

Для мышей исследуемой линии был характерен исходно высокий уровень локомоторной активности, даже в периоды минимальной двигательной активности ее уровень не снижался более чем на  $55.8 \pm 6.7$  % от исходного уровня новизны и никогда не падал ниже  $24.6 \pm 2.6$  отсеков\минуту (рис.1.7).

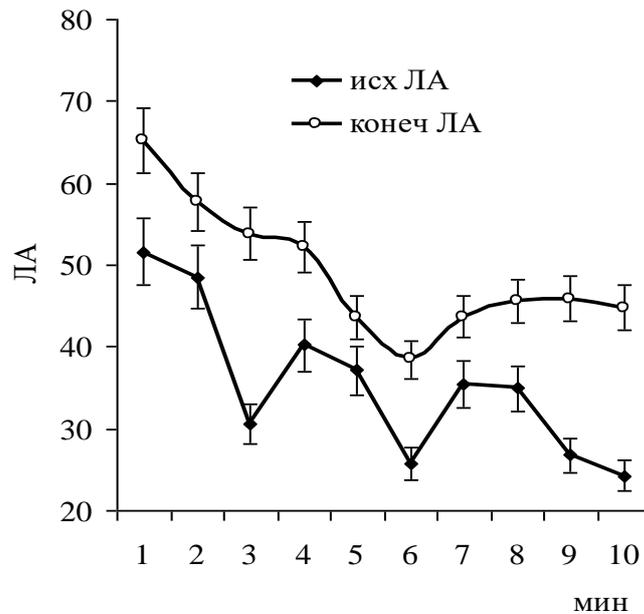


Рис.1.7. Динамика двигательной активности на этапе знакомства и на этапе стабилизации навыка.

По горизонтали – время опыта, минуты; по вертикали – количество пройденных отсеков; черный маркер – этап знакомства с проблемной ситуацией (1-2 опыты); белый – этап стабилизации навыка (11-14 опыты); вертикальная линия — доверительные интервалы ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$  по критерию Манна-Уитни.

Динамика локомоторной активности имела выраженный фазный характер, при этом каждая последующая волна возбуждения оказывалась ниже предыдущей, а при аппроксимации линейным уравнением ( $y = -2.4x + 48$ ,  $R^2 = 0.63$ ) оказалось, что общий тренд снижался на  $2.4 \pm 0.8$  отсеков каждую минуту, а показатели подвижности нервных процессов ( $P_B$  и  $P_T$  табл. 1.1), были сходны (табл. 1.1).

Результат обучения проявился в повышении уровня локомоторной активности в среднем на  $38.3 \pm 5.2$  % от исходного уровня, при этом утрачивался фазный характер динамики (рис. 1.7). В течение первой половины опыта двигательная активность последовательно снижалась, стабилизируясь только ко

второй половине опыта на уровне  $45.0 \pm 6.4$  отсеков в минуту. Если длительность фазы возбуждения возрастала в 2 раза, то период торможения соответствовал таковому на этапе ориентировки  $D_T$ .

Полученные данные указывают на то, что начальный этап обучения мышей F1 характеризовался неуравновешенностью основных нервных процессов в сторону преобладания возбуждения, причем активные психоэмоциональные проявления на этапе новизны превышали контекстные более чем в 2 раза, а пассивные – в 7 раз (рис. 1.7).

Анализ *проявления основных нервных процессов* на этапе воспроизведения навыка выявил, что исходная неуравновешенность возбуждительно-тормозных характеристик сохранялась и усиливалась (табл. 1.1). Фаза УР возбуждения более чем вдвое превышала по времени длительность фазы УР торможения. В результате устойчивость условнорефлекторного возбуждения  $U_{УРВ}$  оказывалась в 6 раз выше устойчивости условнорефлекторного торможения ( $U_{УРТ}$ ).

Выяснилось, что наибольшую трудность для мышей представляло *последовательное выполнение* сформированного четырехзвенного пищедобывательного навыка. Несмотря на то, что минимизированный вариант был успешно распознан, в пределах опыта периоды высокоорганизованного ответа перемежались относительно короткими периодами дезорганизованности ( $0.62 \pm 0.11$  мин, 1-2 проб, рис. 1.8Б), когда животные выполняли менее эффективные варианты, преимущественно заглядывания и половинки  $V_{xK} + V_{yx}$  (рис. 1.8А). Именно в связи с этим на этапе воспроизведения навыка возрастали контекстные проявления и реакции раздражительного типа (рис. 1.6, А и Б).

Следует отметить, что, несмотря на серьезные трудности последовательного воспроизведения сформированного решения в опыте, вероятность его нарастала по линейному закону ( $y = 0.03x + 0.01$ ,  $R^2 = 0.95$ ), увеличиваясь от  $0.42 \pm 0.07$  до  $0.85 \pm 0.14$ , что являлось важным аргументом в пользу того, что мыши справились с предложенной проблемной ситуацией.

Характеристика основных нервных процессов у мышей<sup>1</sup>

Исходные свойства ВНД				Характеристика ВНД на этапе воспроизведения навыка			
Д <sub>В,мин</sub>	1.8 ± 0.3	Д <sub>Т,мин</sub>	1.6 ± 0.2	Д <sub>УРВ, мин</sub>	4.1 ± 0.3	Д <sub>УРТ,мин</sub>	1.6 ± 0.2
И <sub>В</sub>	43.4 ± 3.6	Г <sub>Т</sub>	24.6 ± 2.5	И <sub>УРВ</sub>	11.8 ± 1.3	И <sub>УРТ</sub>	3.6 ± 0.4
П <sub>В</sub>	15.2 ± 1.9	П <sub>Т</sub>	16.9 ± 3.1	У <sub>УРВ</sub>	4.4 ± 0.5	У <sub>УРТ</sub>	0.7 ± 0.1
Д <sub>В/Д<sub>Т</sub></sub>	1.17 ± 0.12	П <sub>В/П<sub>Т</sub></sub>	1.03 ± 0.15				

<sup>1</sup> – показан доверительный интервал: Д<sub>В</sub> – длительность фазы возбуждения (мин), И<sub>В</sub> – интенсивность фазы возбуждения, П<sub>В</sub> – подвижность процесса возбуждения, Д<sub>Т</sub> – длительность (охранительного) торможения (мин), Г<sub>Т</sub> – глубина (охранительного) торможения, П<sub>Т</sub> – подвижность процесса торможения; проявления основных свойств ВНД в процессе реализации навыка: Д<sub>УРВ</sub> – длительность условнорефлекторного возбуждения (мин), И<sub>УРВ</sub> – интенсивность условнорефлекторного возбуждения (пробы), У<sub>УРВ</sub> – устойчивость возбуждения, Д<sub>УРТ</sub> – длительность условнорефлекторного торможения (мин), И<sub>УРТ</sub> – интенсивностью торможения, У<sub>УРТ</sub> – устойчивость торможения.

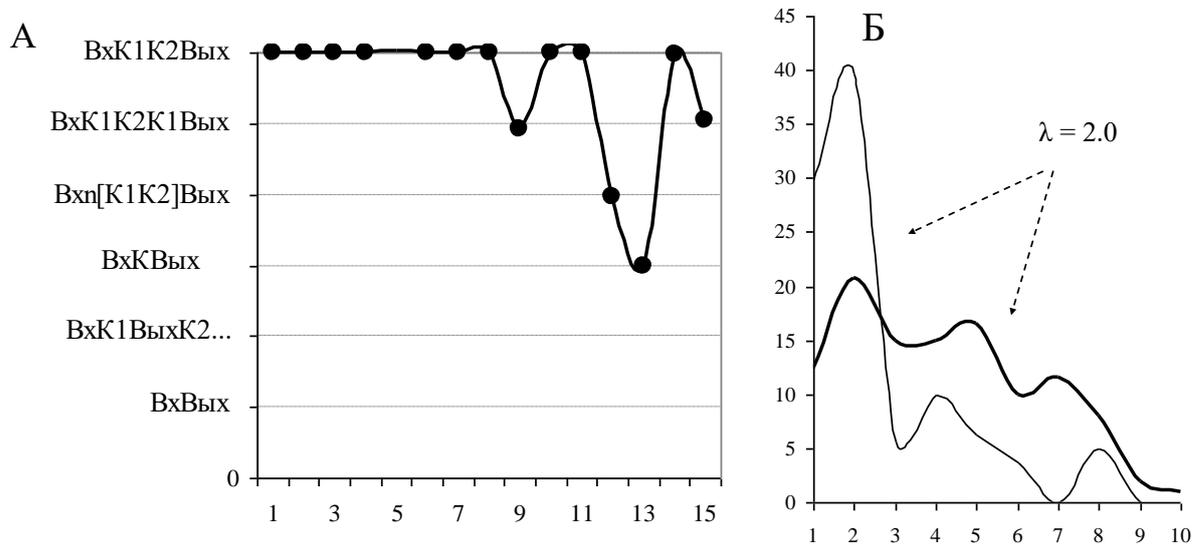


Рис. 1.8. Характеристики последовательного воспроизведения решения на этапе стабилизации навыка у интактных мышей.

**А** – пример воспроизведения навыка в течение опыта: по горизонтали – пробы, по вертикали – типы решения в соответствии с тактической классификацией. **Б** - характеристика воспроизведения навыка на этапе стабилизации: по горизонтали – число выполнений подряд, по вертикали – взвешенная вероятность последовательного выполнения; толстая линия – минимизированные выполнения, тонкая линия – не оптимальные и ошибочные варианты;  $\lambda$  - критерий Колмогорова-Смирнова при уровне достоверности  $\beta = 0.999$ .

Такие факты как исходная неуравновешенность основных нервных процессов, преобладание процесса возбуждения по длительности, интенсивности и устойчивости на этапе воспроизведения навыка в сочетании с постоянным уровнем ошибок в поведении и высоким уровнем активных психо-эмоциональных

проявлений свидетельствуют о том, что мыши F1 (C57BL/6×DBA/2) проявляли черты холерического типа в соответствии с классификацией типологии познавательной деятельности, предложенной И.П.Павловым.

Таким образом, несмотря на сложность проблемной ситуации и выраженные черты холерического типа, мыши F1 (C57BL/6× DBA/2) смогли распознать предложенную пищедобывательную задачу в условиях свободного выбора и сформировать четырехзвенный навык в циклической форме, характер воспроизведения которого был неустойчивым за счет неуравновешенности основных нервных процессов в сторону преобладания процессов возбуждения. Принципиальная особенность интактных мышей состояла в постепенном и согласованном изменении параметров в процессе обучения на разных уровнях: поведенческом, когнитивном, психоэмоциональном.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ динамики обучения показал, что стратегия решения проблемной пищедобывательной ситуации в условиях свободного выбора, оказалась единой у интактных мышей, сходной с таковой у различных представителей позвоночных (Никольская, 1999). В соответствии с принципом наименьшего усилия (Skinner, 1938) эта стратегия заключалась в стремлении максимально возможного получения подкрепления в пределах одного *опыта* при минимуме действий. Следует подчеркнуть, что структура проблемной ситуации позволяла использовать две стратегии: брать подкрепление только в одной кормушке в соответствии со структурой ВхК1Вых или в двух (ВхК1К2Вых). Исходно располагая одним из маршрутов (ВхК1Вых) мыши могли бы повышать количество подкрепления, увеличивая частоту выполнения. Тем не менее, все животные в норме предпочли второй способ решения, как и представители других видов (Никольская, Сагимбаева, Фирсов, 1998; Никольская, 1997; Никольская, 1999), который обеспечивал получение максимума подкрепления в пределах одной *пробы* (выполнения).

В процессе изучения распознавания проблемной ситуации интактными мышами мы столкнулись с рядом закономерностей, которые требуют обсуждения. Первая особенность состояла в том, что знакомство со структурой пространства (1-2 опыта) далеко не всегда сопровождалось взятием пищи в подкрепляемых кормушках, несмотря на высокий уровень голода (24 часа). Этот

факт может показаться парадоксальным в рамках атомарного бихевиористического учения о роли подкрепления как единственной движущей силы познавательного процесса (Skinner, 1938; Торндайк, Уотсон, 1998, Beck et al., 2010; Ladouceur et al., 2018). Такую ситуацию приверженцы концепции неофагофобии объясняют боязнью «новой» пищи (Голибродо и др., 2014). Однако полученные в нашей работе факты – наличие активных и пассивно-оборонительных проявлений, сочетающийся с высокой локомоторной активностью, высокая вероятность успеха в первых опытах – позволяют рассматривать такое поведение скорее как проявление рефлекса настороженности (Павлов, 1973), обусловленной не боязнью «новой» пищи, а незнанием на этом этапе всей структуры среды.

Вторая особенность, на которую мы обратили внимание, состояла в возникновении феномена сенситизации – как только в поведении *изолированно воспроизводились* отдельные звенья цепного условного рефлекса – ВхК, КК, КВых – происходило их мгновенное ассоциативное объединение в единую последовательность ВхК1К2Вых, которая как «прообраз будущего» соответствовала структуре конечного *решения*. Такие последующие за сенситизацией события как признаки устойчивой целенаправленности поведения, т.е. выбор в пользу последовательного посещения двух подкрепляемых кормушек (ВхК1К2), резкое нарастание исследовательской активности на фоне падения вероятности успеха указывали, что феномен сенситизации был ключевым моментом в ходе познавательного процесса. Сходные явления были описаны Л.Г.Ворониным как первые признаки проявления условного рефлекса, отставленные от его устойчивого воспроизведения (Воронин, 1979). Спор о неслучайности этого явления породил бурную дискуссию в середине прошлого столетия, однако ввиду недостаточного проникновения математического аппарата в биологические науки этот вопрос был временно решен в пользу признания онтологического статуса устойчивого воспроизведения условного рефлекса, а не в пользу первого его проявления (Вацуро, 1948).

Последующее порождение многообразных маршрутных вариантов перехода между различными семантическими элементами среды свидетельствовали о разворачивании аналитико-синтетического процесса, который начинался с того, что вероятность воспроизведения ассоциации ВхККВых резко падала, оказываясь на уровне случайных процессов. Этот период характеризовался порождением многочисленных комбинаторных вариантов

решения пищедобывательной задачи через механизм порождения ошибок и сопровождался бурными психо-эмоциональными проявлениями.

Эти факты свидетельствовали, что в момент образования ассоциации мыши еще не уловили самую важную закономерность – получение подкрепления зависит от действий животного, самопроизвольного выхода в непищевую среду для того, чтобы, войдя вновь в лабиринт, иметь возможность получить в тех же кормушках корм. Наличие U – образной динамики становления значимости КВых, согласно Миллеру (1964) отражает процесс *перекодирования* – переоценка выхода в связи с отсутствием подкрепления в лабиринте в выход *для того, чтобы вновь получить подкрепление*. Переломный характер этого «внутреннего» события в ходе познавательного процесса коррелировал с повышением значимости целостной последовательности ВхККВых. На условнорефлекторном уровне это проявилось в переходе процесса обучения в угасательную фазу на фоне последовательного роста вероятности успеха. Аналитико-синтетический процесс интактных мышей заканчивался *выбором* в пользу минимизированного варианта, соответствовавшего стратегии максимума подкрепления при минимуме действий. Таким образом, все основные характеристики становления познавательного процесса позволяют обозначить этот сценарий как *когнитивно-обусловленный* согласно классификации Торпа (Thorpe, 1963).

Большой интерес представляет анализ процесса воспроизведения сформированного памятного следа. Благодаря информационному анализу удалось установить, что становление процесса воспроизведения имело четко выраженную динамику в соответствии с ключевыми этапами обучения. Феномен устойчивого воспроизведения возникал только тогда, когда на когнитивном уровне завершался процесс выбора минимизированного варианта в качестве основной структуры навыка. Завершался процесс тем, что как только животное попадало в экспериментальную ситуацию, оно могло сразу же не только извлекать, но и устойчиво воспроизводить сформированный памятный след.

Обнаруженная динамика воспроизведения не согласуется с доминирующим представлениями о временной организации памяти (Atkinson, Shiffrin, 1968), согласно которым запоминанию предшествует предварительный этап анализа и селекции, осуществляемых в оперативном режиме. С помощью системно-информационного подхода были получены свидетельства того, что процесс фиксации информации предшествует аналитико-синтетической деятельности как в настоящей работе, так и в ряде предыдущих публикаций на мышах различных

линий (Nikolskaya, Berezhnoy, 2013; Serkova, Nikolskaya, 2015), что, по нашему мнению согласуется с идеей Пенфилда о сплошной записи памяти (Penfield, 1952).

Имеющиеся в нашем распоряжении факты, такие как высокая вероятность последовательного воспроизведения, высокая скорость извлечения минимизированного варианта с первой же пробы, способность безошибочно работать в первые 3-4 минуты опыта (критерий  $> 0.75$ ), дают более чем достаточные основания для утверждения о том, что, несмотря на сложность проблемной ситуации и выраженные черты холерического типа, мыши F1 (C57BL/6×DBA/2) смогли не только распознать предложенную пищедобывательную задачу, но и сформировать четырехзвенный навык в циклической форме.

## Часть II. Влияние повреждения дорсального гиппокампа на обучение и память мышей F1 (C57BL/6×DBA/2)

### Раздел 1. Закономерности обучения мышей F1 (C57BL/6×DBA/2) с повреждением дорсального гиппокампа

Результаты исследования показали, что, несмотря на повреждение НРС (рис. 1.31), оперированные мыши смогли прийти к сходному с интактными животными конечному результату – сформировать четырехзвенный пищедобывательный навык Вх-К<sub>1</sub>-К<sub>2</sub>-Вых в циклической форме, демонстрируя определенные особенности, связанные с ходом обучения и реализацией сформированного навыка.

#### ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ АСПЕКТ.

Отличительная особенность поведения оперированных мышей состояла в двигательной гиперактивности, наиболее ярко проявлявшуюся на начальном этапе обучения. При первом попадании в *свободном поле* ориентационное поведение мышей носило выраженный ненаправленный характер: многократные побежки на высокой скорости ( $0.84 \pm 0.01$  отс/сек) без остановки от одного конца поля к другому ( $4.2 \pm 0.3$  и  $2.1 \pm 0.1$  отсека подряд в НРС-группе и контроле,  $p < 0.05$ ). При этом, если для контроля остановка представляла собой последовательность нескольких преимущественно контекстных безусловных реакций – обнюхивания, стойки, колебания, остановки ( $3.4 \pm 0.3$ ), то для НРС-мышей была характерна кратковременная остановка в виде одиночной реакции, как правило, в виде обнюхиванья или стойки ( $1.2 \pm 0.05$   $p < 0.05$ ), после чего мыши начинали метаться от одного конца камеры к другому. Исходная повышенная двигательная активность определяла время захода в лабиринт, поскольку только снизив скорость перемещения до  $0.5 \pm 0.01$  отс/сек ( $p < 0.05$ ), мыши смогли зайти в лабиринтное пространство через узкий проход, расположенный перпендикулярно к предпочитаемой траектории перемещения (непищевая зона, рис. 1, раздел «Методика»). Именно поэтому латентный период первого захода практически вдвое превышал таковой в контроле ( $107.1 \pm 8.2$  и  $188.6 \pm 10.3$  сек в контроле и НРС-группе,  $p < 0.05$ ).

Несмотря на такой характер поведения в свободном поле, при первом же попадании в лабиринт мыши брали подкрепление уже в первой пробе ( $1.17 \pm 0.2$ ,  $p < 0.05$ ) в отсутствие предварительных заглядываний, как это было в контроле ( $0.3 \pm 0.1$  и  $10.2 \pm 0.1$  соответственно,  $p < 0.01$ ). Уже ко второму опыту

предварительные подходы полностью исчезали из поведения НРС-мышей ( $0.08 \pm 0.01$  и  $2.14 \pm 0.3$  в контроле,  $p < 0.03$ ) в отличие от контроля, достигавшего сходных значений только к четвертому опыту ( $0.05 \pm 0.01$ ,  $p > 0.05$ ).

Примечательно, что на фоне отсутствия каких-либо ориентировочных и ориентационных реакций НРС-мышь в первых пробах сразу же после подкрепления покидала лабиринт, ограничиваясь посещением одной половины лабиринта, в отличие от контроля (88% в НРС-группе и 0% животных в контроле). Поэтому параметры *маршрута* внутри выполнения оказывались намного короче как по длине ( $45.4 \pm 5.7$  и  $27.1 \pm 4.3$  отсеков за пробу,  $p < 0.05$ ), так и по длительности пробы ( $178.6 \pm 18.3$  и  $117.1 \pm 17.3$  сек, табл. 2,  $p < 0.05$ ). Именно за счет этого посещение двух кормушек в пределах одной пробы было у НРС-мышей несколько отставлено (с  $3.2 \pm 0.3$  и  $1.3 \pm 0.1$  пробы в НРС- и контрольной группах  $p < 0.05$ ). Несмотря на эти особенности, уже начиная со второго опыта, НРС-мышь осуществляли с *высокой вероятностью последовательный переход* между кормушками – А+Г+, Г+А+, АГАГАГ контрольные мышь достигали этих значений только к 3-4 опытам ( $0.47 \pm 0.1$  и  $0.64 \pm 0.1$  в контрольной и опытной группах,  $p < 0.05$ );.

Условнорефлекторная динамика у оперированных животных сохраняла этапность, характерную для контроля (рис. 1.9). Несмотря на то, что исследовательская активность у НРС-мышей развивалась по сходному с контролем экспоненциальному принципу, динамика угасательной активности и поведенческой эффективности соответствовали логистической закономерности, т.е. накопительному принципу (рис.1.9, Б). Продолжительность исследовательской фазы по сравнению с контролем была существенно больше ( $5.0 \pm 0.3$  и  $7.9 \pm 0.5$  опытов для контроля и опыта соответственно,  $p < 0.05$ ), при этом суммарное количество совершенных ошибочных действий в 1.5 раза превысило предел, при котором начинался процесс их угашения ( $143.5 \pm 4.9$  и  $96.1 \pm 6.7$  соответственно,  $p < 0.03$ ). Принципиальной особенностью периода исследовательской активности НРС-мышей было удержание поведенческой эффективности ( $N_{\text{ПР}}$ ) на постоянном низком уровне на всем его протяжении ( $5.1 \pm 0.9$  проб).

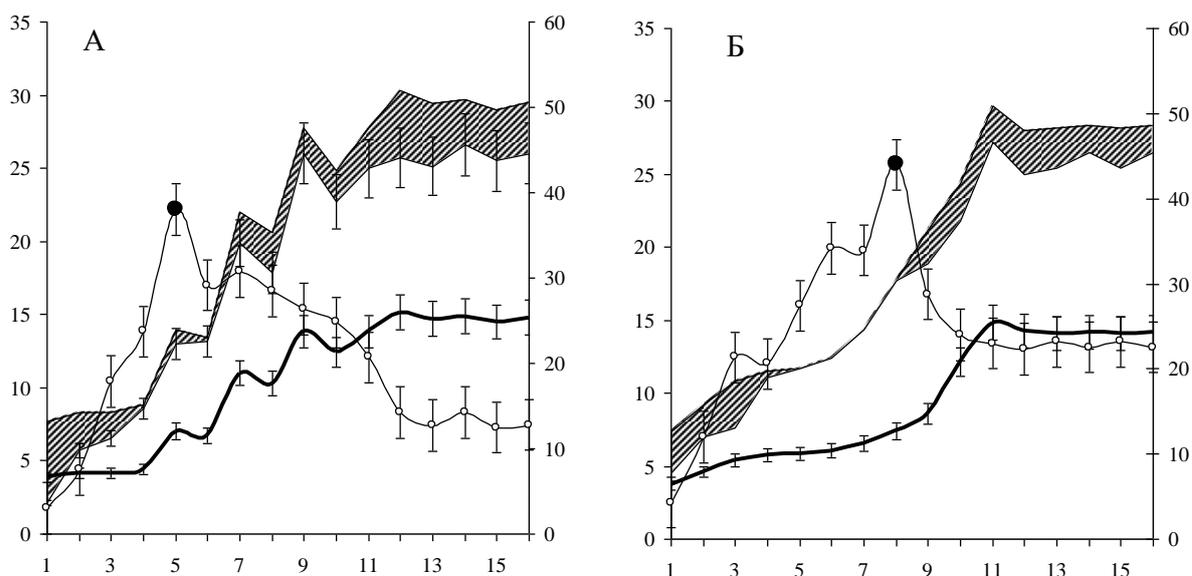


Рис.1.9. Динамика условнорефлекторных показателей обучения.

По горизонтали – опыты, по вертикали: толстая линия – число проб, белая площадь – подкрепления; заштрихованная площадь – число подкреплений, доступное животному в пробах, белый маркер – ошибки (ось ординат расположена справа, жирная точка – переход от этапа исследовательской активности к угасательной); вертикальная линия – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$  по U критерию Манна-Уитни. А – динамика общих показателей обучения у контрольных мышей: Б – динамика общих показателей обучения у оперированных мышей.

Серьезные изменения были обнаружены и в развитии угасательной активности: переход к стационарному воспроизведению навыка осуществлялся скачком с высоким декрементом ( $2.9 \pm 0.8$  и  $10.0 \pm 2.1$  в контроле и НРС-группе соответственно,  $p < 0.05$ ), завершался в пределах всего 2-х опытов и потребовал вдвое меньшего количества ошибок ( $202.1 \pm 34.2$  и  $96.7 \pm 12.2$ ,  $p < 0.05$ ) и проб ( $72.4 \pm 8.5$  и  $28.2 \pm 3.5$ ,  $p < 0.05$ ). Обращает внимание, что у НРС-мышей рост условнорефлекторной эффективности происходил скачком за  $1.9 \pm 0.2$  опыта (9-10 опыты), был четко приурочен к периоду угасательной активности, и достигал значений, сходных с контролем ( $14.9 \pm 2.1$  и  $14.3 \pm 2.3$  для контрольной и НРС-групп,  $p > 0.05$ ). При высокой интенсивности угасательной активности, уровень ошибок на этапе стационарного воспроизведения в поведении оставался высоким и превосходил контрольный практически в два раза ( $13.3 \pm 0.9$  и  $23.2 \pm 3.5$ ,  $p < 0.05$ , рис. 1.9, Б).

Благодаря интегративным показателям обнаружилось нарушение сопряженности локомоторной эффективности (ЛЭ) и мотивационной активности (МА). Оказалось, что синхронное увеличение значений МА и ЛЭ,

свидетельствующих о развитии процесса обучения, никак не отражалось на таком показателе как организованность поведения (рис. 1.10, Б) до момента завершения исследовательской активности (8 опыт). И только после перехода в фазу угашения ошибок, синхронно с показателем поведенческой эффективности (число проб  $N_{ПР}$ ) организованность поведения скачкообразно возросла, свидетельствуя о завершенности процесса обучения.

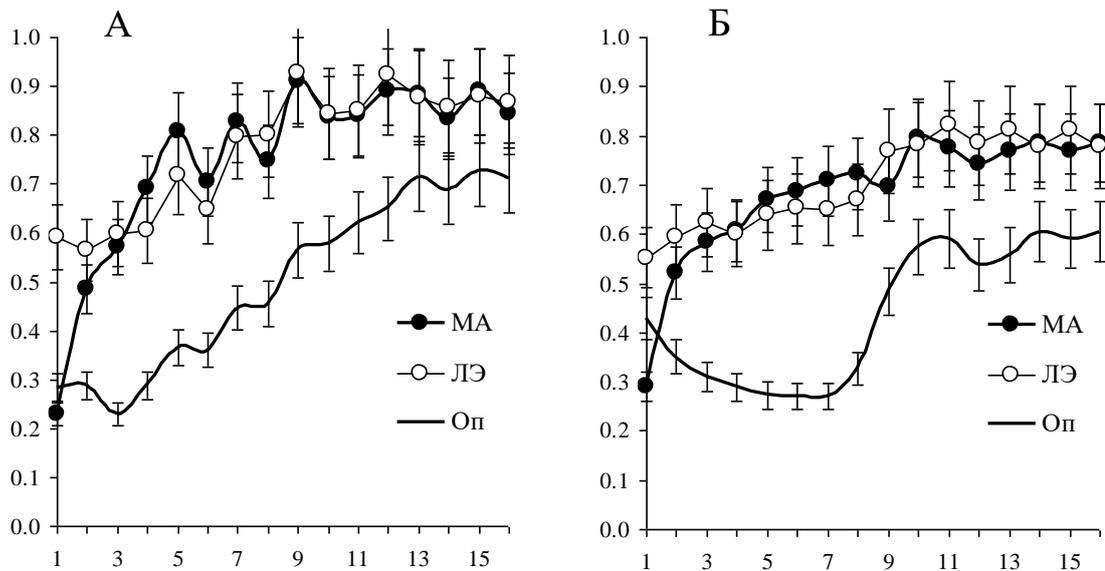


Рис.1.10. Интегративные показатели обучения интактных мышей

**А** – интактные мыши, **Б** – оперированные мыши: по горизонтали – опыты, по вертикали тонкая линия – организованность поведения, белый маркер – эффективность поведения, черный маркер – мотивационная активность; вертикальная линия – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$  по U критерию Манна-Уитни.

Определенные условнорефлекторные изменения отразились на таких показателях, как вероятность успеха и интенсивность ошибки. Как и в случае контроля, НРС-мыши начинали с исходно высоких показателей вероятности успеха ( $0.42 \pm 0.05$  и  $0.48 \pm 0.06$  в контроле и опыте соответственно,  $p > 0.05$ ) за счет отсутствия ошибочных действий, но в отличие от первых, на завершающих этапах обучения значения этого показателя не превышали таковые в начале обучения ( $0.51 \pm 0.06$ ).

Таким образом, у оперированных мышей результаты исследовательской деятельности не имели мгновенного фенотипического разрешения, то есть не отображались ни в условнорефлекторной эффективности ( $N_{П}$ ), ни в организованности поведения, ни в вероятности успеха до полного завершения угашения ошибок. Скачкообразный рост этих показателей был приурочен к

моменту фазового перехода из исследовательской активности в угасательную. В процессе обучения отсутствовало характерное для контроля свойство «пошаговой» («параллельной») сопряженности основных условнорефлекторных показателей.

#### КОГНИТИВНЫЙ АСПЕКТ.

Информационный анализ позволил выявить принципиальные отличия в ходе познавательного процесса у оперированных мышей.

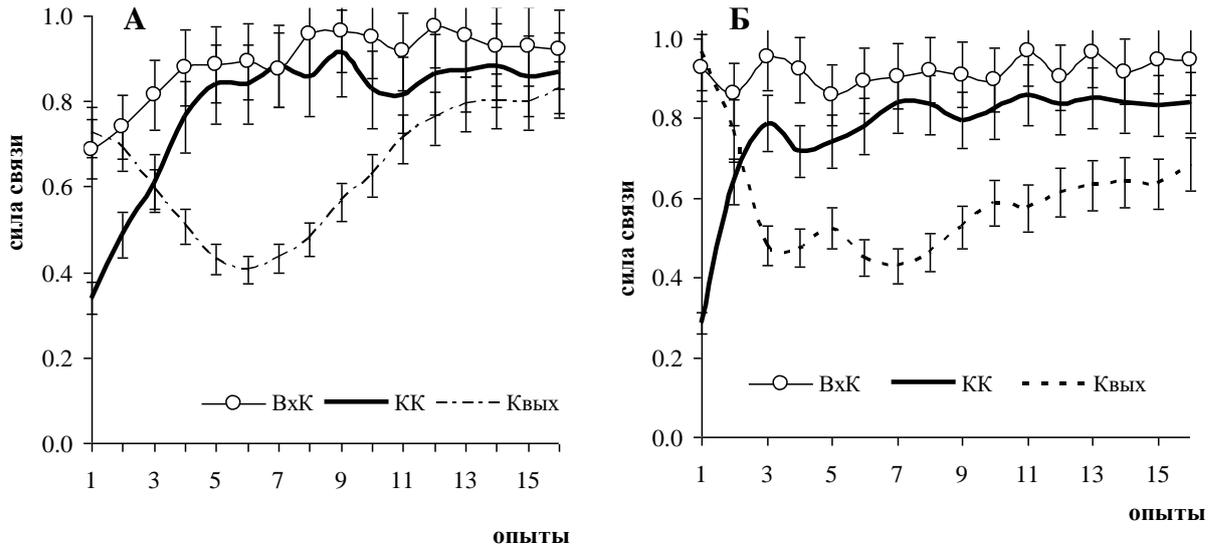


Рис. 1.11. Влияние операции на распознавание отдельных звеньев задачи.

По горизонтали – опыты; по вертикали – сила связи как вероятность последовательного воспроизведения элементов в опыте; белый маркер – последовательность VxK, пунктирная линия – KВых, черная жирная линия – KK. Вертикальная линия – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$ . А – интактные мыши, Б – оперированные мыши.

Как и в контроле, знакомство со средой начиналось с локальных победок по лабиринту типа VxKВых, VxВых, VxЛВых, в связи с чем ключевые звенья задачи VxK и KВых исходно воспроизводились сцеплено ( $P_{VxK} (0.93) \approx P_{KВых} (0.97) > P_{KK} (0.29)$ ), (рис. 1.11, Б). Расщепление инстинктивной конструкции происходило уже ко второму опыту: на фоне резкого падения силы связи звена KВых ( $0.47 \pm 0.01$ , рис. 1.11), а сила связи KK приближалась к значениям начального звена VxK. И только при переходе в фазу угашения ошибок, синхронно с ростом проб и организованности поведения ключевое звено KВых по своей силе связи начинало приближаться к звеньям VxK и KK.

Анализ маршрутных (синтаксических) последовательностей показал, что уже в пределах первых двух опытов небольшие маршрутные отрезки сходу ассоциировались в длинные повторяющиеся последовательности. У НРС-мышей резко возрастало количество крупных маршрутных единиц, которые животные повторяли 2 и более раз в пределах опыта. В  $42.3 \pm 5.3$  % случаев в поведении возникали устойчивые последовательности более чем из 6-ти символов ( $14.2 \pm 2.2$  % в контроле соответственно). При этом с вероятностью  $15.3 \pm 2.0$  % воспроизводились последовательности, длиной из 16-ти – 22-х отсеков, в то время как в контроле длина отрезков никогда не превышала 12-ти.

Анализ распознавания семантической структуры задачи выявил, что НРС-мыши, как и контроль, начинали знакомство с пространством, используя сенсомоторное кольцо инстинктивного типа (по К.А.Никольской, 2010), сущность которого состояла в том, что, войдя в лабиринт, мыши совершали такую побегку, при которой выход совпадал с последующим входом (рис. 1.12, Б). К моменту его «расщепления» (2 опыт) скачкообразно возрастала по силе связи комбинация ВхКК, связанная с последовательным посещением двух кормушек. При этом начинали возникать многократные переходы между ними ( $P_{ККК} = 0.14 \pm 0.06$ ), и устанавливалась равнозначность трех вариантов выполнения: чередования (ККК), пищевого (ВхКК) и инстинктивного (ВхКВых) (рис. 1.12, Б). Именно в этот момент (3 опыт) возникала последовательность, соответствующая структуре минимизированного решения (ВхККВых). Такой переход мог быть осуществлен в виде двух событий: как самостоятельный элемент с последующим выходом из лабиринта (ВхККВых) или как фрагмент структуры, содержащей различные варианты выполнения, например,  $VxKK\underline{VxKKVyx}KKVyxVxVyx$  или  $VxKVyxK\underline{VxKKVyx}$ .

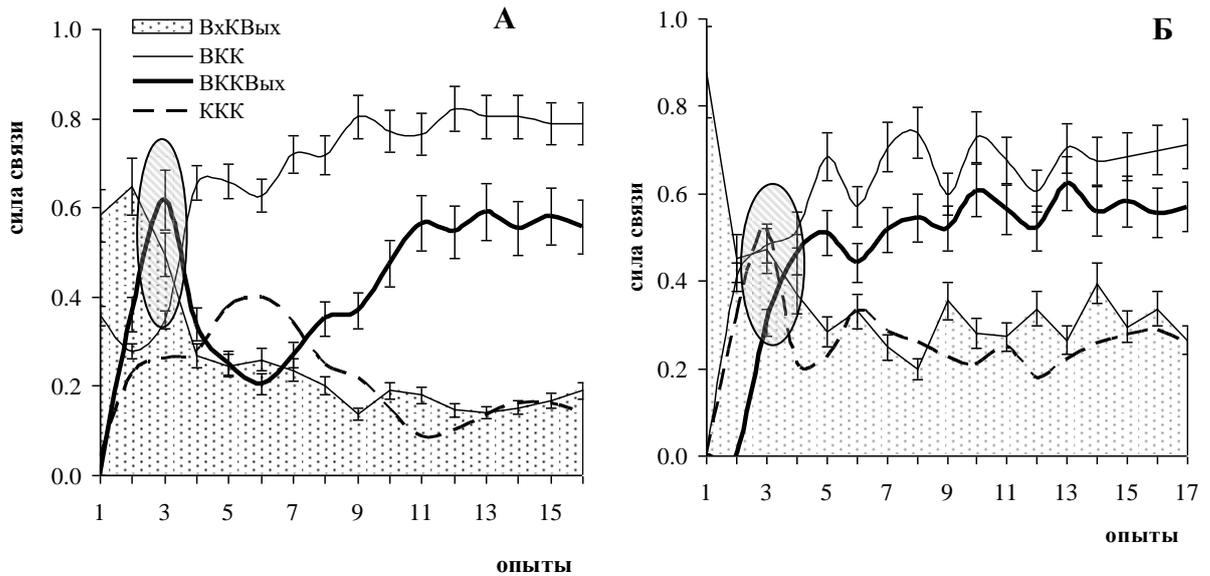


Рис.1.12. Влияние операции на динамику распознавания различных решений задачи.

По горизонтали – опыты, по вертикали – сила связи как вероятность последовательного воспроизведения элементов в опыте: площадь в точку – инстинктивная программа VxKVyx (Vx – вход, K – кормушка, Vyx – выход из лабиринта), тонкая линия – последовательная побежка к двум подкрепляющим кормушкам (VxK1K2) как вариант пищевого УР, пунктирная линия – многократное последовательное посещение кормушек с кормом и пустых (KKK); толстая линия – последовательность VxK1K2Vyx, соответствующая структуре пицедобывательного решения; овал с косой штриховкой – область сенситизации. Вертикальная линия – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$ . **А** – интактные мыши, **Б** – оперированные мыши.

Однако, в отличие от контроля, сила связи минимизированного варианта в момент появления отставала от таковой внутри других вариантов перехода:  $P_{KKK}(0.52 \pm 0.06) \approx P_{VxKK}(0.48 \pm 0.06) \approx P_{VxKVyx}(0.47 \pm 0.06) > P_{VxKKVyx}(0.30 \pm 0.07)$ . Как только значения между многократными переходами (KKK) вместе с инстинктивной программой VxKVyx начинали снижаться (4 опыт), сила связи пищевой (VxKK) и пицедобывательной (VxKKVyx) последовательностей синхронно возрастала, стабилизируясь к 5-му опыту в соответствии с системой приоритетов:  $P_{VxKK}(0.69 \pm 0.06) > P_{VxKKVyx}(0.51 \pm 0.07) > P_{KKK}(0.22 \pm 0.06) \approx P_{VxKVyx}(0.28 \pm 0.06)$ . С этого момента когнитивная картина оставалась фактически неизменной, несмотря ни на переход обучения в фазу угашения ошибок (рис. 1.9, Б), рост самого «трудного» звена KVyx (рис. 1.11, Б), динамику тактического репертуара (рис. 1.13, Б).

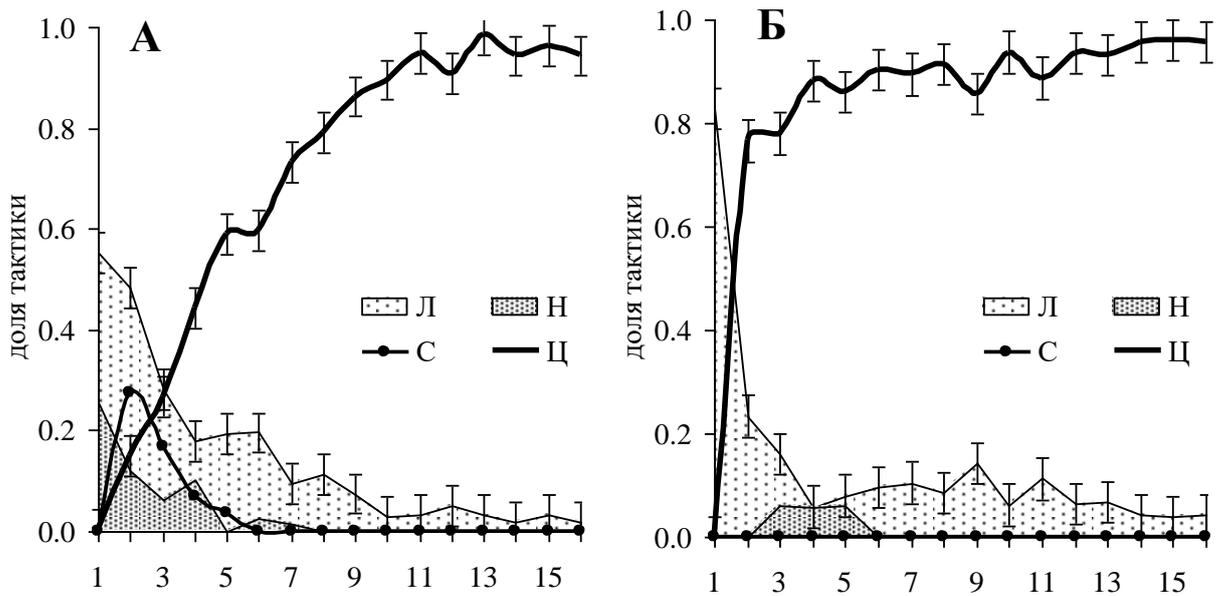


Рис. 1.13. Влияние операции на динамику тактического репертуара мышей.

По горизонтали – опыты, по вертикали: площадь в точку – локальные обходы (Л), косая штриховка – ненаправленные (Н), черный маркер – ситуационно-обусловленные (С), жирная линия – целенаправленные (Ц). Вертикальная линия – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$ . А – интактные мыши, Б – оперированные мыши.

Анализ становления целенаправленности поведения подтвердил закономерности, обнаруженные в когнитивной картине обучения (рис. 1.13). НРС-мыши, в отличие от контроля, не использовали ненаправленные тактики при знакомстве с пространством лабиринта, за счет чего доля локальных выполнений оказалось существенно выше ( $P_L = 0.55 \pm 0.03$  и  $0.83 \pm 0.04$  в контрольной и опытной группах соответственно,  $p < 0.05$ ) (рис. 1.13, Б). Принципиальная особенность становления целенаправленности у НРС-мышей состояла в скачкообразном проявлении этого свойства уже ко второму опыту с инкрементом  $0.77 \pm 0.02$ , фактически по «инсайтному» типу (рис. 1.13, Б).

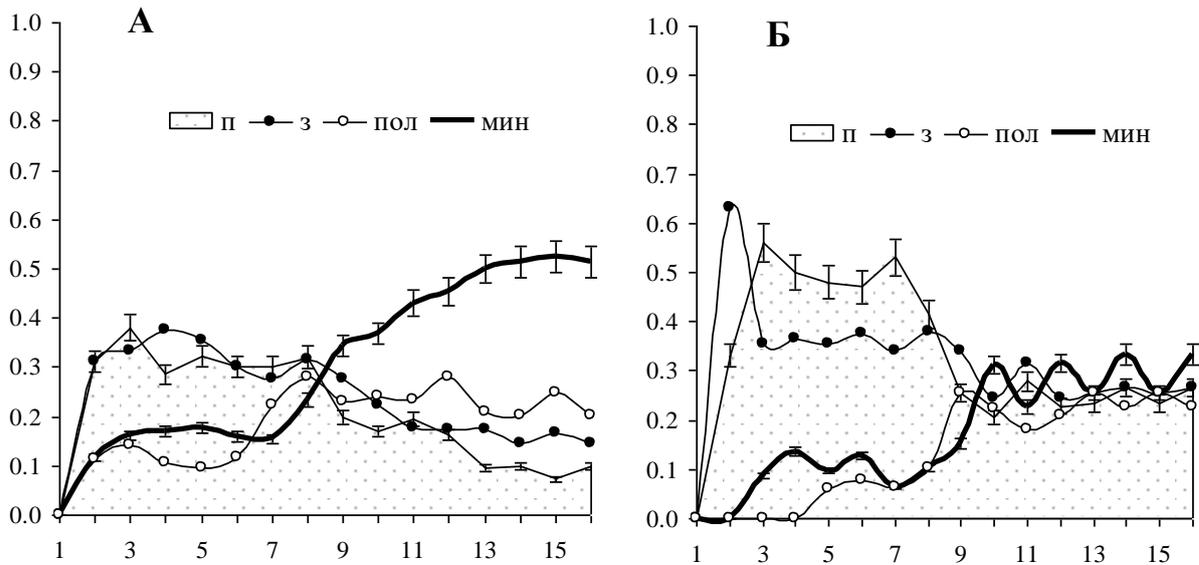


Рис. 1.14. Влияние операции на динамику различных целенаправленных вариантов.

По горизонтали – опыты, по вертикали – доля соответствующей тактики в опыте; площадь с точками – многократные повторы (п), толстая линия – минимизированные варианты (мин), черный маркер – заглядывания (з), белый маркер – половинки (пол); вертикальная линия – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$ . А – интактные мыши, Б – оперированные мыши.

Как и в контроле, на протяжении длительного периода времени НРС-мышы работали всеми целенаправленными вариантами, отдавая предпочтения повторам и заглядываниям при низкой доле минимизированных и половинчатых вариантов в соответствии с системой приоритетов –  $P_{\text{П}}(0.50) > P_{\text{З}}(0.35) > P_{\text{МИН}}(0.10) \approx P_{\text{ПОЛ}}(0.08)$ . Ключевые события в тактической картине поведения были приурочены к началу угашения ошибок, росту проб и организованности поведения, когда различные целенаправленные варианты начинали сводиться в точку *равноценности*:  $P_{\text{П}}(0.23) \approx P_{\text{З}}(0.25) \approx P_{\text{МИН}}(0.26) \approx P_{\text{ПОЛ}}(0.26)$ ,  $p > 0.05$  (рис. 1.14, Б). Следует обратить внимание, что дальнейшая поведенческая история у интактных и НРС-мышы принципиально различалась: если в контроле в результате *выбора* определялся доминирующий минимизированный вариант навыка при последовательном снижении доли нерациональных, то у НРС-мышы процесс обучения фактически завершался, и в дальнейшем различные варианты воспроизводились как равнозначные.

Таким образом, принципиальная особенность «тактической эволюции» условнорефлекторного поведения оперированных мышей состояла в мгновенном установлении целенаправленности, для реализации которой использовались любые равновозможные маршрутные варианты.

#### ДИНАМИКА ПРОЦЕССА ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ.

Операция серьезно повлияла на характер воспроизведения ассоциации ВхККвых. Как и в контроле, первые признаки способности к ее извлечению наблюдались у оперированных мышей в момент сенситизации и, начиная с четвертого опыта, устойчиво воспроизводились с 1-2 пробы (рис. 1.15, Б и Г). Особенность данного этапа состояла в том, что извлеченная ассоциация, в отличие от контроля, не удерживалась в оперативном режиме, требовались неоднократные попытки, прежде чем она могла быть повторена дважды (рис. 1.15, Г). В дальнейшем эти события приближались к началу опытного времени и появлялись эпизоды устойчивости, предел которых составлял лишь  $5.4 \pm 0.7$  выполнений ( $p < 0.05$ ).

Таким образом, процесс становления системы воспроизведения – извлечение, удержание и перевод в стереотипное повторение – у НРС-мышей был отставлен. Воспроизведение как целостный акт проявлялся только после того, когда в результате редукции ошибок многократные возвраты по своей внутренней структуре приближались к «эталону» – исходно образованной ассоциации ВхК1К2Вых.

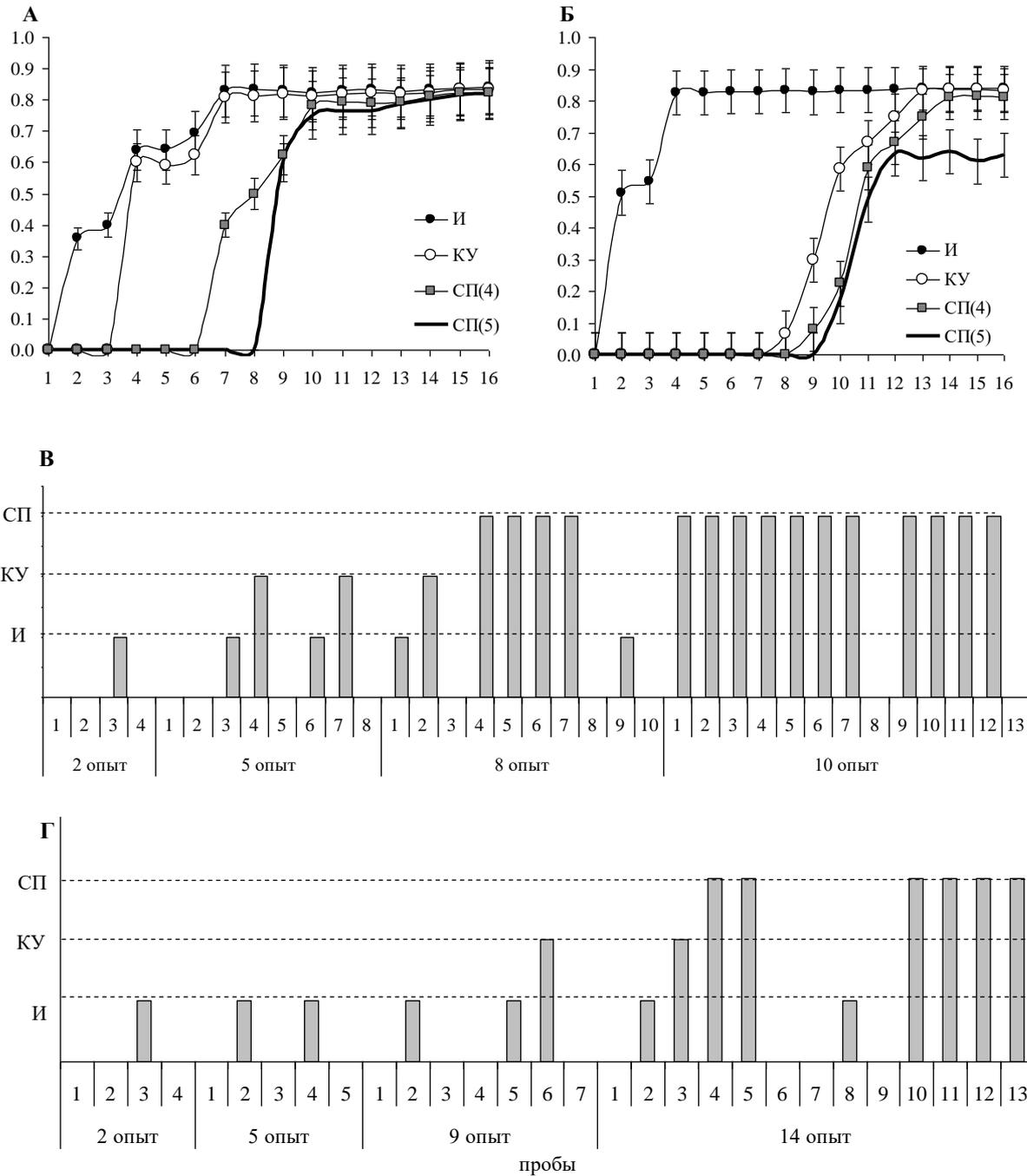


Рис. 1.15. Влияние операции на этапность воспроизведения целенаправленного поведения в процессе обучения (А и Б) и в пределах опыта (В и Г).

Рис. А и Б: по горизонтали опыты, по вертикали скорость появления: черный маркер – извлечение ассоциации ВхККВых (И), белый маркер – кратковременное ее удержание (КУ), серый маркер – стереотипное повторение (4 подряд), толстая линия – 5 проб подряд,; вертикальная линия – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$  по U критерию Манна-Уитни. А – интактные мыши, Б – оперированные. Рис. В и Г: по горизонтали номер пробы в опыте, по вертикали скорость извлечения (И), кратковременное удержание (КУ) и стереотипное повторение (СП) решения. В – интактные мыши, Г – оперированные.

ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ АСПЕКТ.

В целом, качественный состав психо-эмоциональных реакций НРС-мышей соответствовал контролю. При этом наблюдались некоторые количественные изменения в проявлении отдельных реакций. Резко сократилось количество умываний ( $0.27 \pm 0.03$  и  $0.05 \pm 0.02$ , в интактной и НРС-группе,  $p < 0.05$ ), полностью исчезли из поведения такие невротические проявления как прыжки ( $0.07 \pm 0.02$  и  $0.00 \pm 0.01$  в интактной и НРС-группе,  $p < 0.05$ ). Среди реакций раздражительного типа появились более напряженные стрессовые проявления (отряхивание  $0.08 \pm 0.02$  и  $0.47 \pm 0.05$  в интактной и НРС-группе,  $p < 0.05$ ).

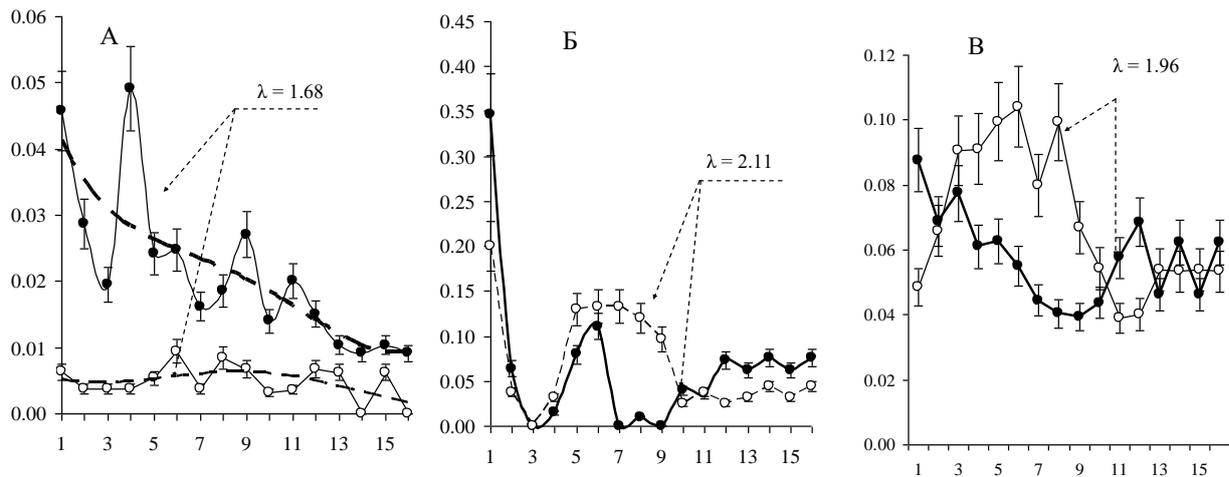


Рис. 1.16. Динамика психо-эмоциональных проявлений в процессе решения задачи.

По горизонтали – опыты, по вертикали – уровень безусловных реакций с учетом весового коэффициента. Черный маркер – контрольные животные, белый – оперированные.  $\lambda$  - критерий Колмогорова-Смирнова при уровне достоверности  $\beta = 0.999$ . А – пассивные проявления (пунктиром показана линия тренда (полиномиальная фильтрация), Б – активные, В – контекстные ориентационные реакции.

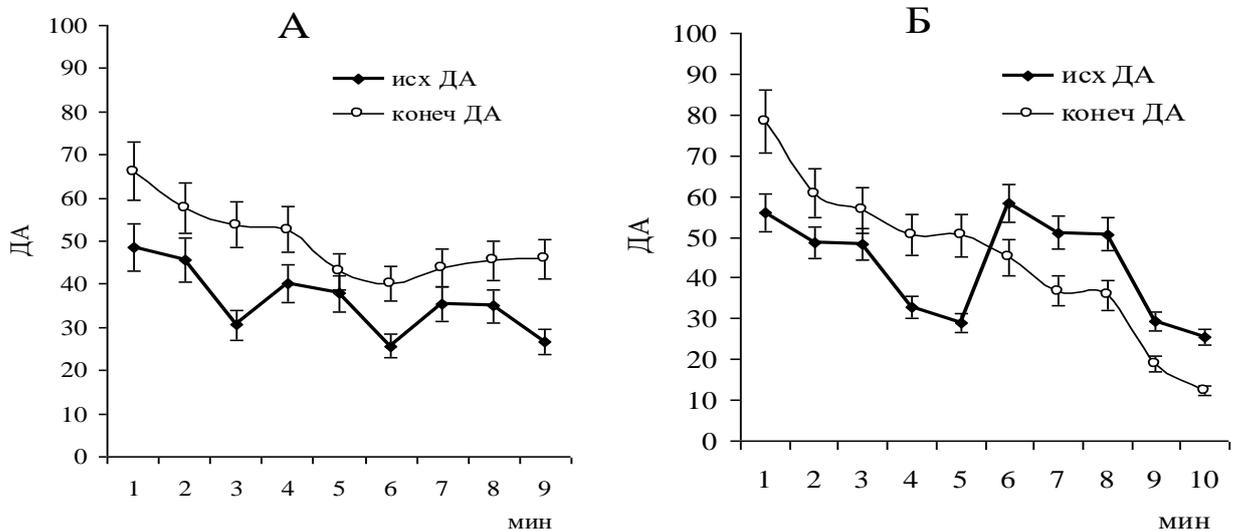
Реакция на новизну у НРС-мышей оказалась существенно сниженной как со стороны пассивных проявлений ( $0.05 \pm 0.01$  и  $0.01 \pm 0.01$ ,  $p < 0.05$ ), так и со стороны активных ( $0.36 \pm 0.07$  и  $0.20 \pm 0.03$ ,  $p < 0.05$ ) и контекстных реакций ( $0.21 \pm 0.05$  и  $0.11 \pm 0.03$ ,  $p < 0.05$ ) (рис. 1.16, А, Б, В). На протяжении всего обучения наиболее стабильно присутствовали в репертуаре контекстные реакции – ориентировочные и ориентационные. При этом уровень ориентировочных проявлений был практически вдвое снижен относительно контроля (накопление за весь период обучения  $1.29 \pm 0.05$  и  $0.74 \pm 0.03$  соответственно,  $p < 0.05$ ). Уровень ориентационных реакций, напротив, оказался выше (накопление за весь период обучения  $0.82 \pm 0.09$  и  $0.99 \pm 0.05$  соответственно,  $p < 0.05$ ). Ориентационные проявления НРС-мышей, в отличие от контроля, изменялись

синхронно с ошибками: последовательно нарастали к 8-му опыту и снижались одновременно с развитием процесса угашения. Активные проявления появлялись в поведении НРС-мышей эпизодически и возникали при новизне (1 опыт), а также сопровождали период порождения ошибок и процесс их угашения (4-9 опыты, 1.16, Б). Несмотря на высокий уровень ошибок на этапе реализации навыка, (10-14 опыты) активные и ориентационные проявления были снижены относительно уровня контроля (рис. 1.16, Б и В) ( $0.35 \pm 0.07$  и  $0.20 \pm 0.04$  в контроле и опыте соответственно,  $p < 0.05$ ).

Таким образом, наиболее яркой чертой оперированных животных было практически полное исчезновение из репертуара пассивных проявлений и признаки психоэмоциональной уплощенности в виде снижения частоты возникновения активных и пассивных реакций на этапе новизны и при стереотипной реализации навыка.

#### ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ НЕРВНЫХ ПРОЦЕССОВ И ИХ ПРОЯВЛЕНИЕ В ПОВЕДЕНИИ.

Повреждение дорсального гиппокампа внесло существенные изменения в характеристику основных нервных процессов и их проявление (рис. 1.17).



#### 1.17. Влияние гиппокампэктомии на динамику двигательной активности на этапе знакомства и с стадии стабилизации навыка.

По горизонтали – время опыта, минуты; по вертикали – количество пройденных отсеков; черный маркер – этап знакомства с проблемной ситуацией (1-2 опыты); белый – этап стабилизации навыка (11-14 опыты); вертикальная линия — доверительные интервалы ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$  по t критерию Student. А – интактные мыши; Б – оперированные.

Оперированные мыши сохраняли высокий уровень локомоторной активности, который так же, как и в контроле, никогда не падал ниже  $22.9 \pm 3.0$

отсеков в минуту и имел фазный характер: периоды высокой двигательной активности ( $D_B$ ) перемежались периодами торможения ( $D_T$ ) (1.17). Особенность оперированных мышей состояла в том, что, в отличие от контроля, двигательная активность не падала в течение первых трех минут ( $D_B = 1.8 \pm 0.3$  и  $2.7 \pm 0.5$  мин в контроле и НРС-группе,  $p < 0.05$ ), что коррелировало с увеличением времени захода в лабиринт из свободного поля ( $107.1 \pm 8.2$  (1.8 мин) и  $188.6 \pm 10.3$  сек (3.3 мин) в контроле и НРС-группе,  $p < 0.05$ ). Вторая волна возбуждения (6 минута) оказывалась столь же мощной по амплитуде и интенсивности, что и первая ( $56.8 \pm 0.8$  и  $58.3 \pm 0.7$  отс/мин,  $p > 0.05$ ), в то время как в контроле каждая последующая волна возбуждения оказывалась меньше предыдущей ( $48.5 \pm 0.5 > 40.2 \pm 0.4 > 35.4 \pm 0.4$  отс/мин,  $p < 0.05$ ). Именно за счет этого увеличились подвижность и интенсивность фазы возбуждения (табл. 1.2, А).

Таблица 1.2.

Характеристика основных нервных процессов в поведении нормы и при повреждении дорсального НРС у мышей F1 (C57BL/6 x DBA/2)<sup>1</sup>

Исходные свойства ВНД			Характеристика ВНД на этапе воспроизведения навыка		
А	контроль	НРС	Б	контроль	НРС
$D_B$ , мин	$1.8 \pm 0.3$	$2.7 \pm 0.5^*$	$D_{урв}$ , мин	$4.1 \pm 0.3$	$2.7 \pm 0.3^{**}$
$I_B$	$43.4 \pm 3.6$	$53.5 \pm 4.4^*$	$I_{урв}$	$11.8 \pm 1.3$	$7.7 \pm 1.8^*$
$P_B$	$15.2 \pm 1.9$	$21.9 \pm 3.4^*$	$U_{урв}$	$4.4 \pm 0.5$	$2.1 \pm 0.5^{**}$
$D_T$ , мин	$1.6 \pm 0.2$	$2.2 \pm 0.3^*$	$D_{урт}$ , мин	$1.6 \pm 0.2$	$0.9 \pm 0.1^*$
$P_T$	$16.9 \pm 3.1$	$14,8 \pm 1,3$	$I_{урт}$	$3.6 \pm 0.4$	$2.1 \pm 0.5^*$
$G_T$	$24.6 \pm 2.5$	$22.9 \pm 3.0$	$U_{урт}$	$0.7 \pm 0.1$	$0.2 \pm 0.1^*$
$D_B/D_T$	$1.17 \pm 0.12$	$1.21 \pm 0.13$			
$P_B/P_T$	$1.03 \pm 0.15$	$1.51 \pm 0.23^*$			

**Исходные свойства ВНД:** В - возбуждение, Т - торможение, Д – длительность (мин), И - интенсивность, П – подвижность, У – устойчивость,  $G_T$  – глубина (охранительного) торможения. **Проявления основных свойств ВНД:** УРВ – условнорефлекторное возбуждение (мин), УРТ – условнорефлекторное торможение (мин); \* - достоверные отличия между интактной и оперированной группой при  $p < 0.05$  по критерию Манна-Уитни.<sup>1</sup> – Показаны  $M \pm \Delta$ .

Также как и в контроле, результат обучения НРС-мышей проявился в повышении локомоторной активности в среднем на  $23.0 \pm 2.9$  % от уровня на начальном этапе обучения, а также в утрате фазного характера динамики двигательной активности (рис. 1.17, Б). При этом количество пройденных отсеков

снижалось с каждой минутой на  $6.3 \pm 1.2$  ( $R^2 = 0.95$ ) в течение всего опыта, в то время как в контроле к 5-й минуте двигательный компонент стабилизировался.

Обнаруженная перестройка возбуждительно-тормозных отношений повлияла на характер их *проявления* при организации сформированного поведения (табл. 1.2). Все без исключения характеристики условнорефлекторного возбуждения и торможения – длительность, интенсивность и устойчивость – оказались значительно сниженными (табл. 1.2, Б). В поведении это отображалось в том, что эпизоды высокой организованности имели меньшую продолжительность ( $D_{урт}$ ), за которую животные в среднем успевали выполнить всего 1-2 минимизированных варианта ( $I_{урт}$ ). Именно поэтому уровень нерациональных и ошибочных выполнений на этапе воспроизведения был значительно выше.

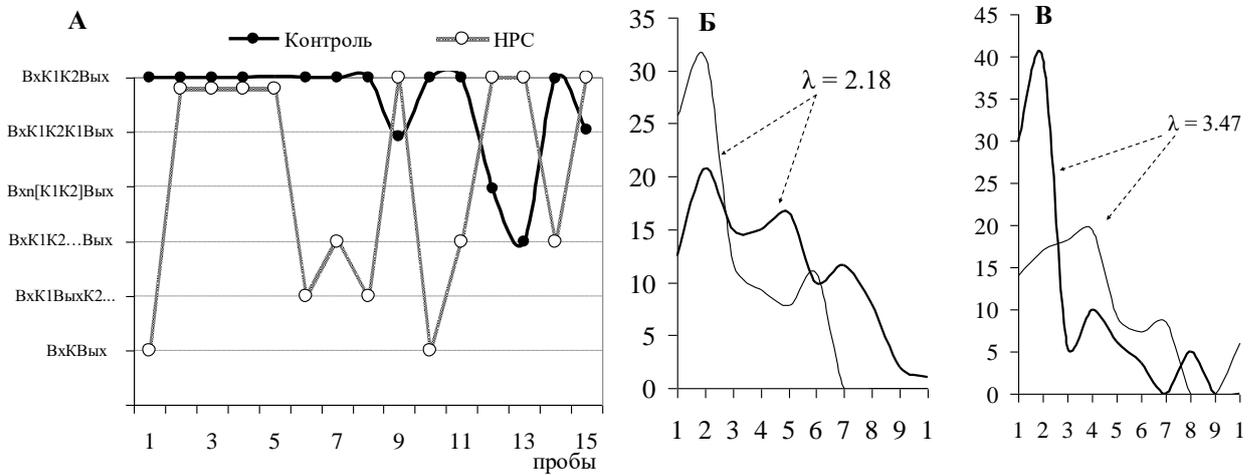


Рис. 1.18. Влияние операции на характеристики последовательного воспроизведения решения на этапе стабилизации навыка.

**А** – пример воспроизведения навыка в течение опыта: по горизонтали – пробы, по вертикали – типы решения. Черная линия – интактные мыши, серая линия – оперированные мыши. **Б** – характеристика периодов высокой организованности: по горизонтали – число минимизированных выполнений подряд, по вертикали – взвешенная вероятность их последовательного выполнения, толстая линия – контроль, белый маркер – НПС-мыши; **В** – характеристика периодов низкой организованности: по горизонтали – число *нерациональных* выполнений по вертикали – вероятность последовательного выполнения; толстая линия – контроль, белый маркер – НПС-мыши;  $\lambda$  - критерий Колмогорова-Смирнова при уровне достоверности  $\beta = 0.999$ .

Более подробный анализ показал (рис. 1.18. А), что у НПС-мышей в поведении преобладали периоды диссипации ( $41.2 \pm 3.2$   $63.2 \pm 7.1$  % опытного времени в контрольной и НПС-группе,  $p < 0.05$ ). Периоды высокой организованности (5-6 проб подряд), встречались значительно реже (13.6 % и 32.2 % в опытной и интактных группах соответственно,  $\lambda = 1.64$ ). Эти эпизоды

перемежались более длительными периодами дезорганизованности, воспроизводя преимущественно 3-8 проб (77.3 % и 12.1 % от общего числа проб,  $\lambda = 1.63$  соответственно). Важно отметить, что для оперированных мышей было характерно увеличение *глубины диссипации*, т.е. использование более примитивных в когнитивном отношении вариантов выполнений (рис. 1.18, А) – половинчатых решений, многократных повторов и ситуационных вариантов. Следует отметить, что, несмотря на серьезные отличия в ходе познавательного процесса и трудности при реализации навыка, вероятность его последовательного воспроизведения в опыте – от  $0.42 \pm 0.07$  до  $0.75 \pm 0.12$  – нарастала по линейному закону ( $R^2 = 0.92$ ).

Таким образом, гиппокампэктомированные животные смогли справиться со сложной проблемной ситуацией и сформировать пищедобывательный навык в циклической форме, несмотря на особенности распознавания пространственной, семантической, и прагматической информации и своеобразный характер реализации навыка. Формирование целенаправленности «сходу» в отсутствие когнитивной динамики, равноценность различных тактических вариантов на этапе стабилизации навыка указывали, что процесс обучения у НРС-мышей развивался *по другому*, отличающемуся от контроля сценарию.

При анализе процесса обучения серии ложнооперированного контроля (Серия Л-К) не было выявлено значимых различий по сравнению с контрольной группой ни на одном из выделяемых уровней анализа: условнорефлекторном, когнитивном, психоэмоциональном, характеристиках основных нервных процессов.

## РАЗДЕЛ 2. ВЛИЯНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДОРСАЛЬНОГО ГИППОКАМПА НА СОХРАННОСТЬ СФОРМИРОВАННОГО НАВЫКА

После операции (серия Об-НРС, разрушение dНРС после обучения) поведение животных носило все признаки гиперактивности: увеличивалось не только количество пройденных отсеков в опыте ( $386 \pm 35$  и  $684 \pm 64$  до и после операции соответственно,  $p < 0.05$ ) но и длина непрерывного пробега ( $3.2 \pm 0.4$  и  $4.6 \pm 0.6$ ,  $p < 0.05$ ), что сказалось на длительности пробы ( $20.8 \pm 3.1$  и  $17.3 \pm 0.3$ ).

Несмотря на разрушения, количество выполненных проб как показатель поведенческой эффективности, не только сохранялось, но и значимо возрастало ( $14.7 \pm 1.5$  и  $23.8 \pm 2.5$   $p < 0.05$ ), в то время как уровень ошибок, напротив, резко снижался ( $13.3 \pm 1.5$  и  $6.6 \pm 0.8$   $p < 0.05$ ). Однако, несмотря на высокий уровень голода, существенно падала доля двойных подкреплений ( $R_{дп} = 0.09 \pm 0.02$  и  $0.5 \pm 0.07$ ,  $p < 0.05$ ), а также появились незавершенные реакции в виде предварительных заглядываний ( $0.3 \pm 0.01$  и  $1.5 \pm 0.4$ ,  $p < 0.05$ ), характерные для группы НРС-Об. Это и обусловило значительное увеличение разрыва между максимально возможным и реально получаемым подкреплением после операции ( $\Delta = 3.6 \pm 0.4$  и  $9.5 \pm 0.8$ , заштрихованная область, рис. 1.19), не характерный ни для интактной группы, ни для группы НРС-Об.

Согласно интегративным показателям, мотивационная активность и локомоторная эффективность сохраняли принцип сцепленности ( $MA = 0.74 \pm 0.07$  и  $ЭЛ = 0.76 \pm 0.07$ ,  $p > 0.05$ ), характерный для дооперационного уровня. В то время операция существенно повлияла на показатель организованности ( $Оп = 0.71 \pm 0.05$  и  $0.33 \pm 0.04$ ,  $p < 0.05$ ), потребовалось время на ее восстановление (рис 1.20).

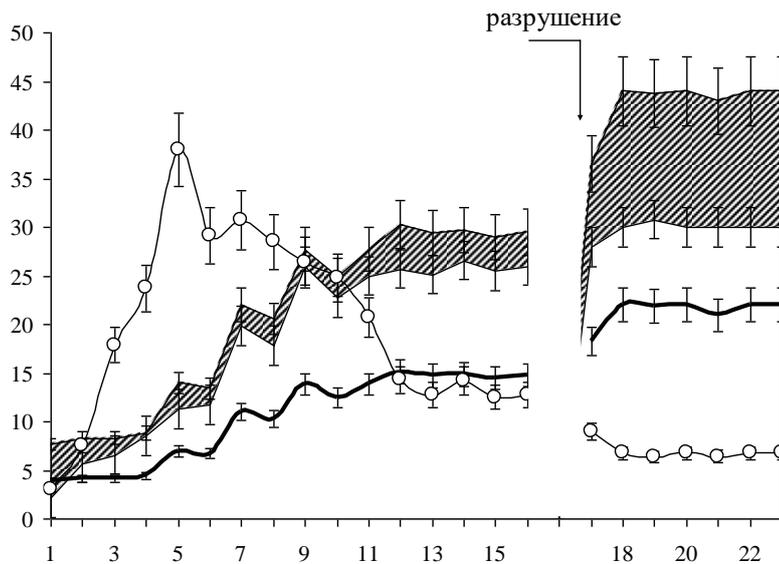


Рис.1.19. Влияние операции на условнорефлекторные показатели обучения.

По горизонтали – опыты, по вертикали – толстая линия – число проб, белая площадь – подкрепления; заштрихованная площадь – число подкреплений, доступное животному в опытах, белый маркер – ошибки (ось ординат расположена справа); вертикальные линии – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$ .

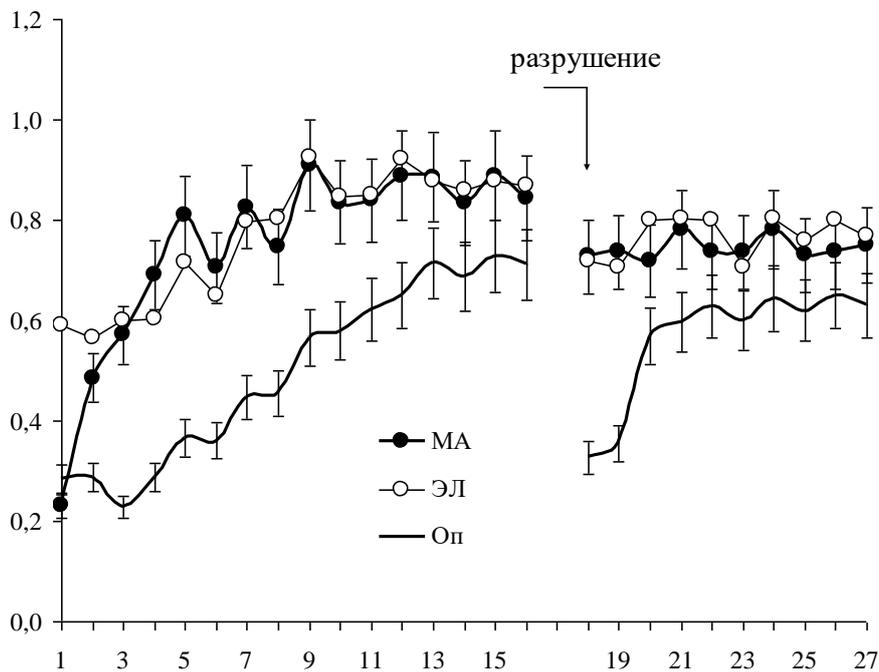


Рис. 1.20. Влияние операции на интегративные показатели воспроизведения навыка.

По горизонтали – опыты, по вертикали тонкая линия – организованность поведения (ОП), белый маркер - локомоторная эффективность (ЭЛ), черный маркер – мотивационная активность (МА). Вертикальная стрелка – разрушение НРС. Вертикальные линии – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$  по U критерию Манна-Уитни.

Информационный анализ позволил выявить события, лежащие в основе изменений в наблюдаемой картине поведения. В результате операции происходило резкое возрастание значимости инстинктивной конструкции ВхКВых ( $P_{ВхКВых} = 0.42 \pm 0.08$  и  $0.17 \pm 0.03$  в контроле,  $p < 0.05$ ), поэтому значимость фрагмента ВхКК, как и ККК оказывались сниженными ( $P_{ВхКК} = 0.65 \pm 0.07$  и  $0.80 \pm 0.09$  в контроле,  $P_{ККК} = 0.06 \pm 0.02$  и  $0.13 \pm 0.03$  в контроле,  $p < 0.05$ ). При этом, значимость пицедобывательной последовательности ВхККВых не только сохранялась, но и *превосходила* соответствующие показатели до операции ( $P_{ВхККВых} = 0.58 \pm 0.05$  и  $0.87 \pm 0.07$  до и после операции,  $p < 0.05$ ). Более подробный тактический анализ выявил, что в подавляющем числе случаев ( $0.95 \pm 0.15$ ) после операции *первыми* выполнялись локальные последовательности на двух половинах лабиринта (определяемые нами как ситуационно-обусловленный обход – например, БЮФЦГ+ЗУЦТЦУЗЦГХА+КЛЕР); данная ситуация в контроле была типична для начального этапа обучения и практически не воспроизводилась на поздних этапах ( $0.02 \pm 0.05$ ).

Таблица. 1.3.

Эффекты повреждения дорсального НРС на этапе стабилизации поведения на примере мыши № 42 (группа Обучение-НРС)<sup>1</sup>

Структура навыка до операции	Структура навыка после повреждения НРС
1) <u>Вх-К1-К2-Вых</u>	1) <i>Вх-К1-Вых-К2-Вых-К1-Вх-Вых</i>
2) <u>Вх-К1-К2-Вых</u>	2) <i>Вх-К1-Вых</i>
3) <u>Вх-К1-К2-Вых</u>	3) <u>Вх-К1-К2-Вых</u>
4) <u>Вх-К1-К2-Вых</u>	4) <i>Вх-К1-Вых-К2-Вых</i>
5) <u>Вх-К1-К2-К1-К2-Вых</u>	5) <u>Вх-К1-К2-Вых</u>
6) <u>Вх-К1-К2-Вых</u>	6) <u>Вх-К1-К2-Вых</u>
7) <u>Вх-К1-К2-Вых</u>	7) <i>Вх-К1-Вых-К2-Вых</i>
8) <u>Вх-К1-К2-Вых</u>	8) <i>Вх-К1-Вых</i>
9) <u>Вх-К1-К2-К1-К2-К1-Вых</u>	9) <i>Вх-К1-Вых</i>

<sup>1</sup> – цифры соответствуют номеру пробы, буквы – прагматическим элементам: Вх – вход в лабиринт, К1 и К2 – первая и вторая подкрепляемые кормушки, Вых – выход из лабиринта. Подчеркнуты минимизированные пробы. Курсив – половинчатые решения, маршрутно совпадающие с локальными тактиками.

Впоследствии на протяжении всего исследования мыши в большинстве случаев начинали работать с выполнения 1-3 ситуационных ( $0.42 \pm 0.09$ ) или

половинчатых ( $0.45 \pm 0.04$ ) вариантов (определение в разделе «Методике»), в то время как в контроле мыши с высокой вероятностью ( $0.74 \pm 0.06$ ) могли начинать сразу с минимизированного варианта (табл. 1.3). В то же время такие целенаправленные варианты как заглядывания (Вх-К1-К2-К1-Вых) и повторы (Вх-К1-К2-к1-К2-...Вых) практически полностью исчезли из репертуара ( $0.04 \pm 0.02$  и  $0.05 \pm 0.03$ , см. табл. 1.3).

Операция существенно сказалась и на всех характеристиках воспроизведения навыка (рис. 1.21). Снижение скорости извлечения ВхККВых проявлялось в том, что опыт в  $87.3 \pm 7.3\%$  случаев начинался с «инстинктивной программы» – ВхКВых, и только после нескольких таких повторов извлекался уже минимизированный вариант. Эпизоды первого появления минимизированного решения и его повторения были отставлены друг от друга в опыте ( $I = 0.71 \pm 0.04$ ,  $KY = 0.60 \pm 0.05$  и  $I = 0.84 \pm 0.06$ ,  $KY = 0.84 \pm 0.07$  до операции соответственно). Наиболее сильно операция сказалась на показателе стереотипного повторения (рис. 1.21): мыши не могли выполнить более  $2.6 \pm 0.8$  (до повреждения  $4.3 \pm 0.4$ ,  $p < 0.05$ ) минимизированных решения подряд.

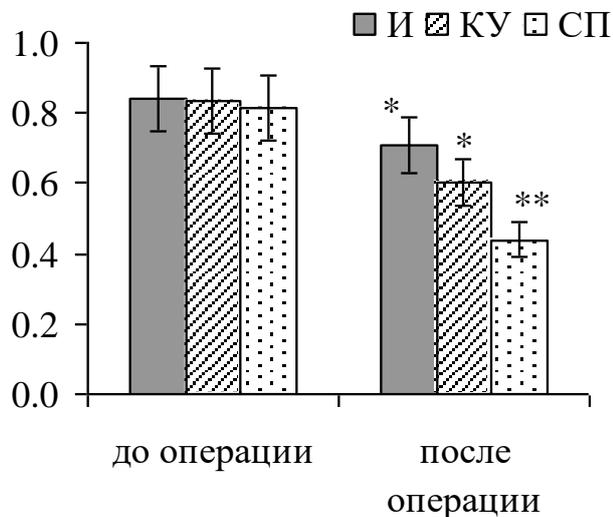


Рис. 1.21. Влияние операции на параметры воспроизведения навыка.

По вертикали – показатели скорости извлечения (И, серый цвет), кратковременного удержания (КУ, косая штриховка), стереотипного повторения (СП, площадь в точку); вертикальная линия – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ), \*, \*\* - достоверные различия при  $p < 0.05$  и  $p < 0.03$  соответственно.

Обнаружились различия и в рисунке последовательного воспроизведения решения, проявившиеся в резком сужении репертуара вариантов выполнения навыка в период диссипации. Так, до операции этот период был представлен широким спектром различных вариантов: повторами ( $0.25 \pm 0.11$ ),

заглядываниями ( $0.28 \pm 0.05$ ), и половинчатыми вариантами ( $0.39 \pm 0.06$ ) (рис. 1.22). После операции разнообразие вариантов сужалось до половинчатых решений типа  $VxK_1+Vyx$  ( $0.42 \pm 0.13$ ) и ситуационно-обусловленных  $VxK_1VyxK_2...$  ( $0.57 \pm 0.13$ ) и носило характер чередования исходной инстинктивной программы  $VxKVyx$  и сформированного в результате познавательного процесса минимизированного решения  $Vx-K_1-K_2-Vyx$  (1.22).

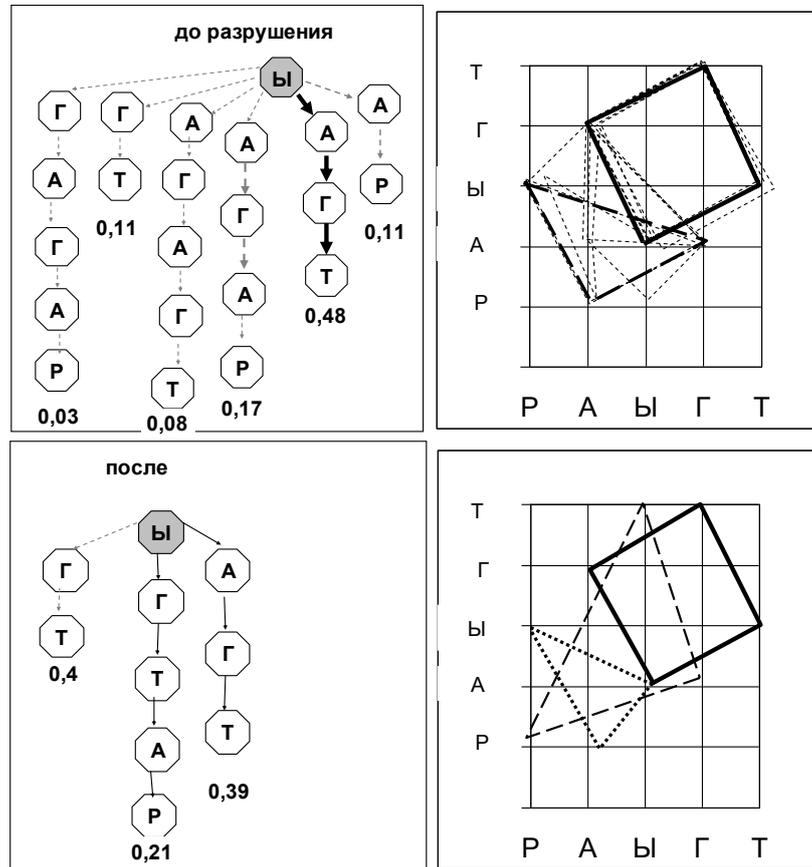


Рис. 1.22. Влияние операции на структуру семантических связей.

**Слева** – «семантическое» дерево; буквы в кружках – значимые элементы задачи, стрелки – установленные связи: Ы – вход в лабиринт; А, Г - подкрепляемые кормушки; Р, Т – выходы в свободное поле; цифры соответствуют вероятности осуществления последовательности в опыте; **справа** – структура решения на фазово-пространственной плоскости; по оси абсцисс – положение животного на шаге  $n$ , по оси ординат – положение животного на шаге  $n+1$ ; направление обхода по часовой стрелке соответствует перемещению животного от одного семантического элемента к другому в течение опыта.

После операции изменилась динамика перехода из одного состояния в другое. Если до операции в период диссипации варианты выполнения оставались в пределах целенаправленных вариантов, при этом достаточно было одной реализации, чтобы снова появлялась способность последовательно воспроизводить оптимальное решение (рис. 1.23). После операции возврат к

минимизированном вариантам требовал гораздо больше «усилий» (рис. 1.23, белый маркер).

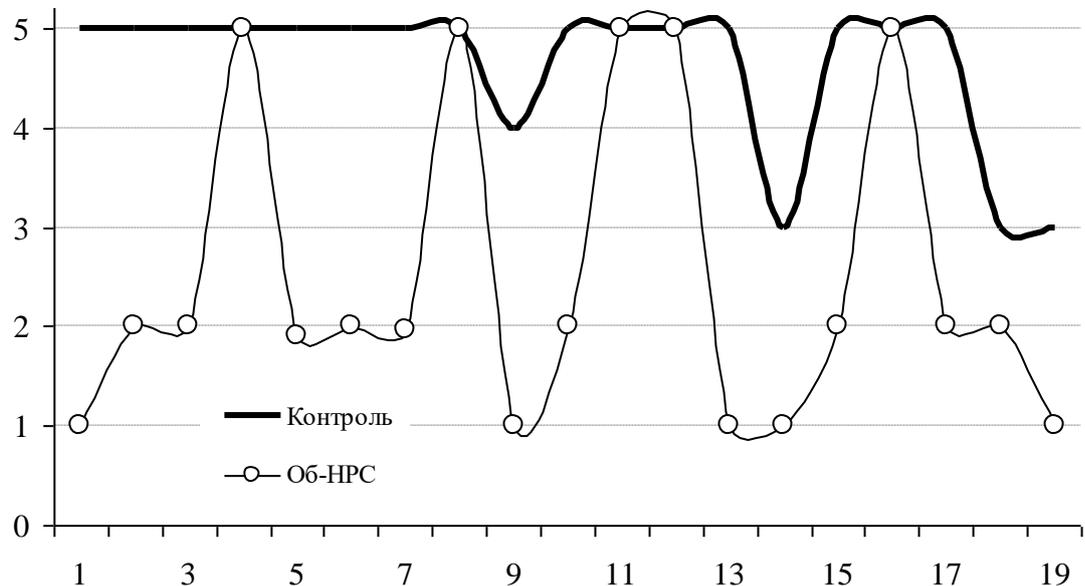


Рис. 1.23. Влияние операции на характеристики последовательного воспроизведения решения.

По горизонтали – пробы, по вертикали – типы решения в соответствии с тактической классификацией: 1 – половинки, 2 – ситуационно-обусловленное выполнение, 3 – повторы 4 – заглядывания, 5 – минимизированные решения; толстая линия – до операции, белый маркер – после операции.

Следует отметить, что в истории обучения оперированных мышей (Об-НРС) встречались эпизоды высокой устойчивости последовательного воспроизведения (5, 6 и даже 16 выполнений подряд), однако общая их доля не превышала  $0.12 \pm 0.05$  от общего количества эпизодов последовательного воспроизведения. Динамика вероятности последовательного воспроизведения показала, что если до операции мыши могли воспроизводить от опыта к опыту эпизоды из четырех и более минимизированных решений подряд, и несколько опытов подряд начинать работать с минимизированного варианта (скорость извлечения  $I = 0.93 \pm 0.06$ ), то в результате повреждения эта способность утрачивалась.

Как и при повреждении гиппокампа до начала обучения, так и при разрушении после обучения у мышей наблюдались признаки психоэмоциональной редукции, которые проявились практически полным исчезновением

пассивных (умывания, чесания) и невротических проявлений – прыжков и тиков (рис. 1.24).

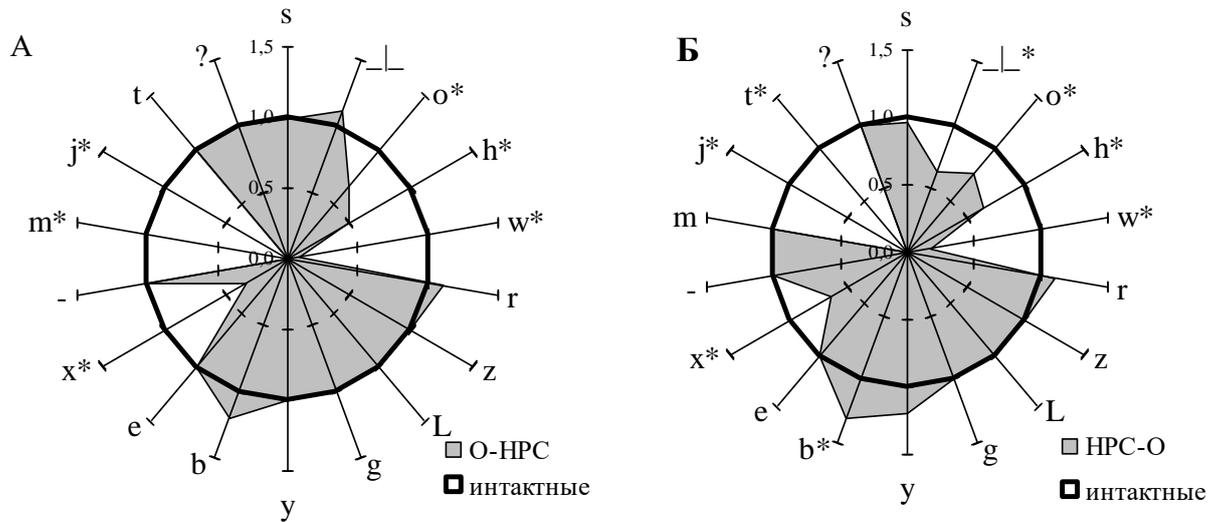


Рис. 1.24. Влияние операции на качественный состав психо-эмоционального репертуара мышей на этапе воспроизведения навыка.

А – мыши, оперированные до начала обучения, Б – оперированные после окончания обучения. Значения показателей отложены относительно интактной группы. Обозначения психоэмоциональных реакций см. в таблице 1 раздела «Методика».

Таким образом, удаление дорсального НРС у исходно обученных животных повлияло на характер воспроизведения навыка, который реализовывался на фоне уплощенности психо-эмоционального репертуара.

### РАЗДЕЛ 3. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГИППОКАМПА НА ПЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОВЕДЕНИЯ

После окончания процесса обучения проводили дополнительные тесты на способность перестраивать сформированный навык в ответ на изменение внутреннего состояния животного и внешних условий.

#### ТЕСТ №1. ЗАВИСИМОСТЬ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ НАВЫКА ОТ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Процедура: в сытом состоянии с животными проводили однократный опыт, после чего возвращали в исходные условия кормления (24 часа голода) и наблюдали поведение в лабиринте в течение последующих четырех опытов.

Оказалось, что в контроле при сохранности локомоторных характеристик, характерных для голодного состояния, достоверно снизились все условнорефлекторные показатели (Nпр, Нош, Nпр, рис. 1.25, А1). При этом мыши хоть и совершали подходы к кормушке, они далеко не всегда сопровождалась взятием пищи, о чем свидетельствовало появление предварительных заглядываний ( $N_{пр} = 0.3 \pm 0.3$  и  $3.0 \pm 0.2$   $p < 0.05$  в состоянии пищевой депривации и в сытости).

Характерно, что у интактных мышей сытость приводила к достоверному снижению целенаправленности поведения ( $0.92 \pm 0.10$  и  $0.66 \pm 0.08$ ,  $p < 0.05$ ) за счет увеличения доли ненаправленных и ситуационно-обусловленных тактик, хотя при этом целенаправленные выполнения сохраняли доминирование над другими вариантами (рис. 1.25, А2).

Изменение метаболического состояния серьезно затронуло психоэмоциональный репертуар у интактных мышей. В поведении резко возрастали как контекстные, так и активные реакции, а именно отряхивания, чихания, чесотки, прыжки и тики, которые не проявлялись при стереотипном воспроизведении навыка в константных условиях эксперимента (рис. 1.25, А3).

При возвращении животных в голодное состояние условнорефлекторные и локомоторные показатели возвращались к начальному состоянию синхронно с контекстными проявлениями (рис. 1.25, А1 и А2). В то же время тактический рисунок поведения, как и активные психоэмоциональные проявления сохраняли свои «сытые» значения на протяжении трех последующих опытов.

Реакция оперированных мышей на перевод в сытое состояние оказалась более выраженной, чем в контроле условнорефлекторных показателей, затрагивая по большинству показателей не только условнорефлекторные характеристики, но и локомоторные (рис. 1.25., Б1). Оперированные мыши практически отказывались от подкрепления, число проб, ошибок резко снижались (отклонение  $N_{пр} = 26.5 \pm 3.6 \%$  и  $49.2 \pm 5.1 \%$ ,  $p < 0.05$ ) (рис. 40.Б1).

Характер тактического рисунка НРС-мышей свидетельствовал о том, что они, в отличие от контроля, не удерживали поведение в рамках целенаправленности:  $R_{л} (0.25) \approx R_{н} (0.19) \approx R_{с} (0.26) \approx R_{ц} (0.20)$  (рис. 1.25, Б2). В то же время, в случае гиппокампэктомии психо-эмоциональный ответ на перевод в состояние сытости оказался значительно слабее: изменения затронули только 2 класса: ориентировочные реакции и груминг.

При возвращении в исходное состояние (24 часа голода) у НРС-мышей тактический рисунок сразу же восстанавливался, в то время как на условнорефлекторном и психоэмоциональном уровне эффекты сытости сохранялись намного дольше (рис. 1.25, Б1 и Б3). Примечательно, что только в случае гиппокампэктомии животных проявился активирующий эффект измененного внутреннего состояния на воспроизведение сформированного решения в последующих опытах. Особенность данного эффекта состояла в том, что, имея исходно пониженный мотивационный уровень на фоне голода, новизна внутреннего состояния оказалось достаточной для того, чтобы повысить показатели воспроизведения до контрольного уровня. Этот эффект устойчиво наблюдался на протяжении трех последующих опытов.

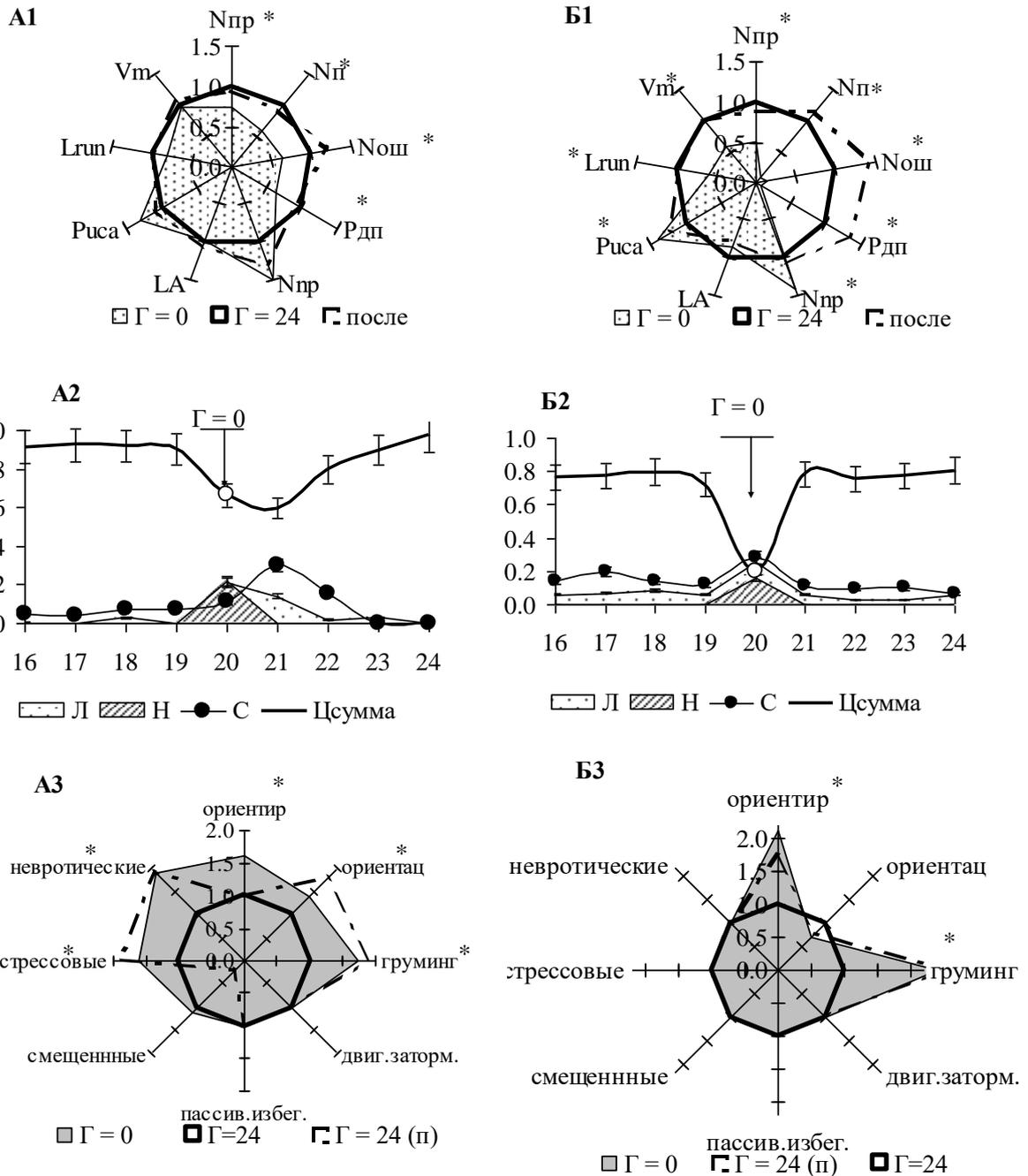


Рис. 1.25. Характер воспроизведения навыка в состоянии сытости у интактных и оперированных мышей.

**А** – интактные мыши, **Б** – оперированные; **1** - **условнорефлекторный аспект**: приведены показатели по отношению к состоянию голода: черный маркер – голод (24 часа), площадь в точку – проба на сытость, пунктирная линия – 3 опыта после сытости ( $\Gamma = 24$ ); анализируемые параметры: Nпр – число проб, Nп – число подкреплений, Нош – количество ошибок, Рдп – доля двойных подкреплений в опыте, Nпр – число предварительных заглядываний, Lrun – длина непрерывного пробега, LA – локомоторная активность, Руса – доля безусловных реакций, Vm – средняя скорость перемещения. **2** – **тактический аспект**: по горизонтали – опыты, по вертикали – доля соответствующей тактики в опыте; Л – локальные, Цсумм – целенаправленные, С – ситуационные, Н – ненаправленные, вертикальная линия – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$ . **3** – **психо-эмоциональный аспект**: черный маркер – голод (24 часа), серая площадь – проба на сытость, пунктирная линия – 3 опыта после сытости ( $\Gamma = 24$ ). \* – различия между голодным и сытым состояниями, при  $p < 0.05$ .

Тест № 2. ЗАВИСИМОСТЬ ПРОЦЕССА ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ УСЛОВИЙ.

Процедура: первоначально выяснялся наиболее типичный маршрут мыши к первой подкрепляемой кормушке. В большинстве случаев (98 % животных) и интактные, и оперированные мыши использовали прямой маршрут ОФЦА+ или ОФЦГ+ через отсек Ф (рис. 1). На начальном этапе опыта животные несколько раз воспроизводило характерный маршрут, после чего при нахождении животного в открытом поле в лабиринте устанавливали перегородку как показано на рисунке (рис. 1.26). После двух-трех проб, выполненных в измененных пространственных условиях перегородку убирали.

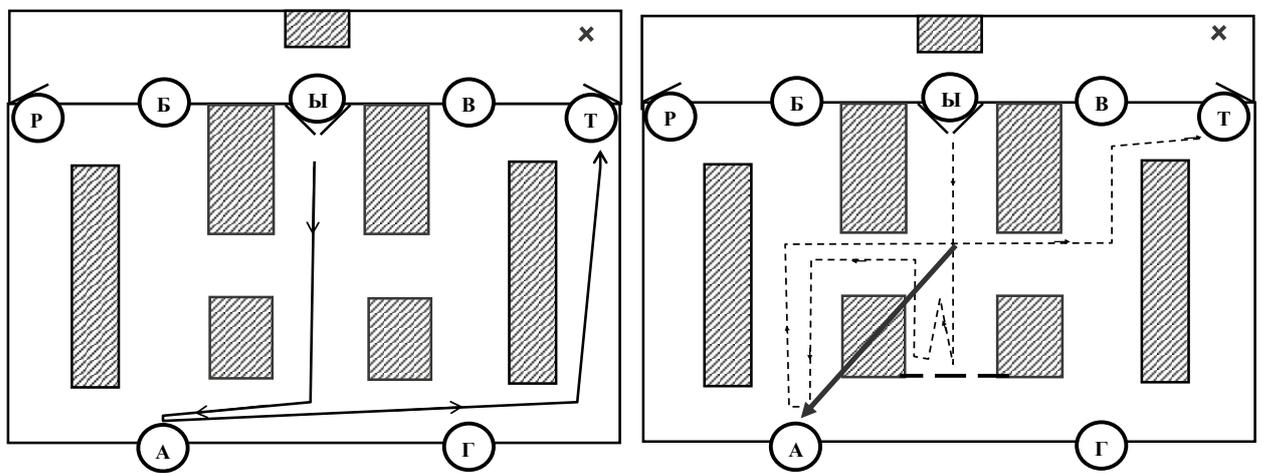


Рис. 1.26. Характер перемещения животного в тесте на перегородку.

Слева – структура навыка при стереотипной реализации, слева – типичный вариант обхода перегородки при первом столкновении с ней на этапе реализации; жирный пунктир – временно установленная перегородка; жирная стрелка – вектор на первую предпочитаемую кормушку; буквы в кружках – семантические элементы задачи: Ы – вход, А, Г – подкрепляемые кормушки, Б, В – ложные кормушки, Р, Т – выходы из лабиринта, х – стартовое положение.

Столкновение контроля с перегородкой вызвало задержку выполнения в течение  $17.8 \pm 2.3$  с, после чего они корректировали траекторию (ЫОИКА+), сохраняя исходный вектор на первую подкрепляемую кормушку. При этом в поведении возрастало количество ориентационных и ориентировочных проявлений, преимущественно обнюхиваний, стоек и колебаний (рис. 1.28, А.). В присутствии перегородки интактные мыши уже к 3-й пробе перестраивали маршрут в соответствии с новыми пространственными условиями – например, ОИКА+КИМЯГ+ЗУЩТ вместо ранее выполняемого ОФХА+ХЦГ+ЗУЩТ□ или ЯМИЛЕР.

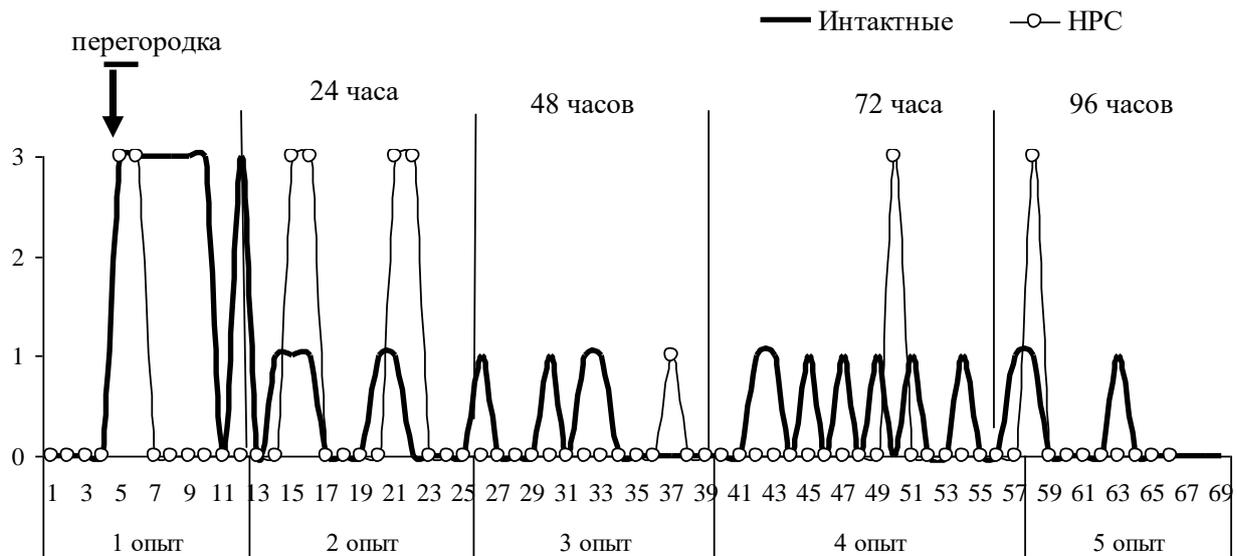


Рис. 1.27. Эффект кратковременного изменения пространственной структуры в норме и при повреждении гиппокампа.

По горизонтали – верхняя строчка – номер пробы (сквозная нумерация), нижняя строчка – номер опыта. По вертикали – цифры от 1 до трех соответствуют воспроизведению «обходного» маршрута в составе первого звена ВхК (3), второго звена КК (2) и третьего звена КВых (1). Черная стрелка – установление перегородки (на 2 пробы). Вертикальные линии – прошедшие сутки с момента воздействия. Жирная черная линия – интактная мышь №42, белый маркер – гиппокампэктомированная мышь №37.

При прагматической и семантической стабильности. важной особенностью интактных мышей оказалось, что мыши сохраняли «оперативные следы» синтаксического возмущения (рис. 1.27, жирная линия): после снятия перегородки с вероятностью  $0.37 \pm 0.09$  ( $0.09 \pm 0.02$  до воздействия) в поведении эпизодически возникали обходные маршруты. Как оказалось, маршрутное изменение от кратковременного возмущения сохранялось у интактных мышей по крайней мере в течение четырех последующих опытов (96 часов) и проявилось в воспроизведении обходного маршрута в составе второго или третьего звена с периодом через каждые  $2.6 \pm 0.3$  проб (т.е каждые  $106.1 \pm 12.4$  секунд).

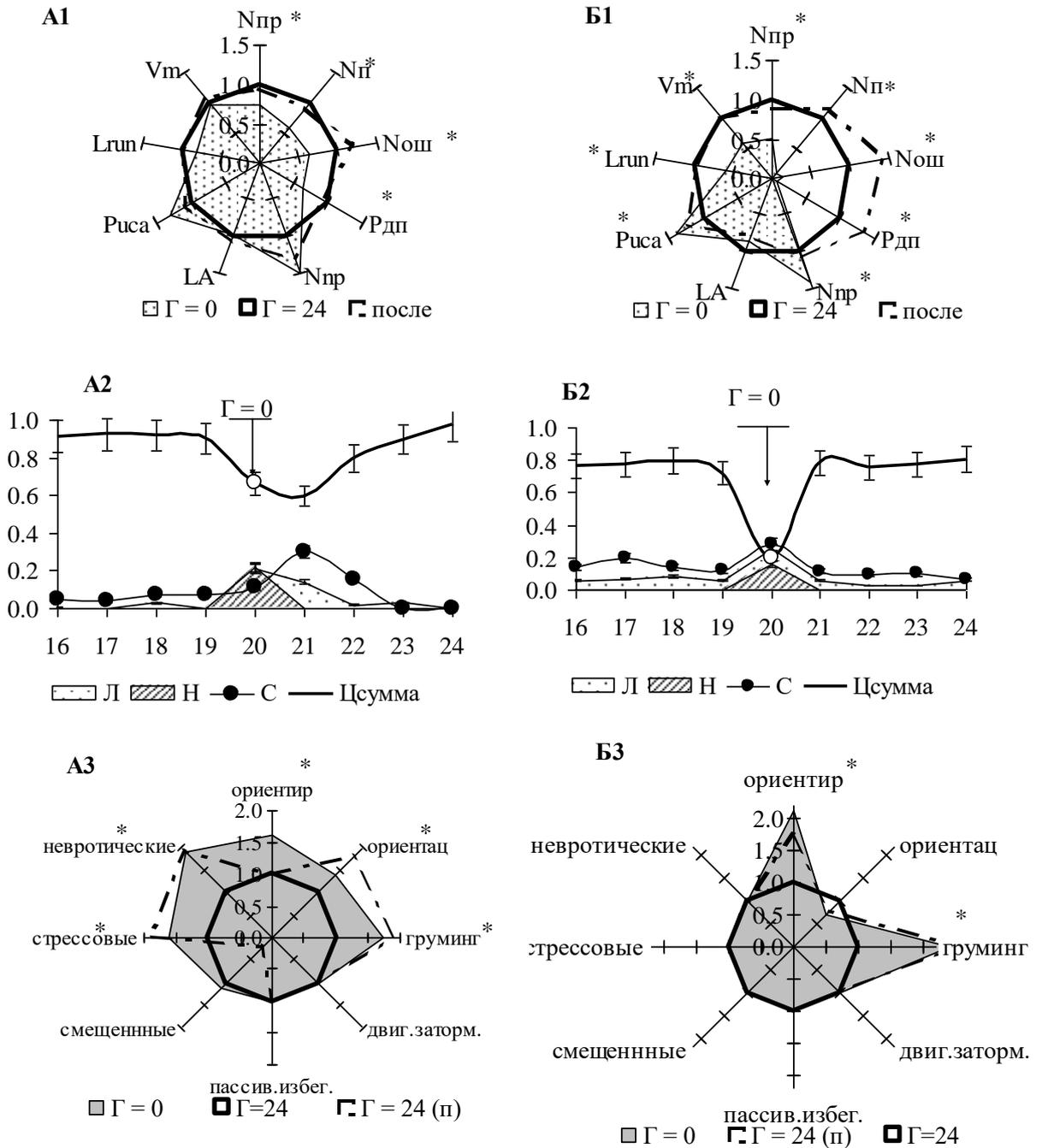


Рис. 1.28. Характер воспроизведения навыка при изменении пространства лабиринта у интактных и О-НРС мышей.  
 Обозначения как на рис. 1.25.

Анализ психоэмоционального сопровождения позволил выявить, что «мгновенный» психоэмоциональный ответ на первое столкновение с перегородкой у интактных мышей представлял собой контекстные реакции: нюхи, стойки и колебания. Возвращение исходной структуры лабиринта после снятия перегородки спровоцировало появление смещенных и стрессовых

реакций в последующих пробах (рис. 1.28, А3). Долговременный эффект на психоэмоциональном уровне у интактных мышей наблюдался еще на протяжении 3-х последующих опытов.

Оперированные мыши продемонстрировали сходную реакцию на перегородку: оперативное изменение предпочитаемого перехода (прямого ОФХА+) на обходной (ОМЯГ+ или ОИКА+), взятие пищи из первой предпочитаемой кормушки и последующий выход (90% животных) (рис. 1.26). После снятия перегородки увеличилось тактическое разнообразие, в результате чего в последующих опытах увеличивалось число минимизированных выполнений как и в случае теста №1 (рис. 1.28, Б2). Однако, также как и в случае пробы на сытость, облегчающий эффект полностью сходил на «нет» спустя 3-4 опыта.

Психоэмоциональный ответ НРС-мышей на перегородку оказался значительно слабее как в пределах опыта, так и в течение последующих опытов (рис. 1.28, Б3). Как и в случае контроля, оперативный ответ был представлен преимущественно контекстными проявлениями, и, в отличие от контроля, лишь остановками ( $0.013 \pm 0.004$  и  $0.034 \pm 0.005$ ,  $p < 0.05$ ). Долговременный эффект был представлен исключительно ориентационными реакциями (рис. 1.28, Б3).

Таким образом, НРС-мыши корректировали маршрут ситуационно, с опорой на наличный стимул, возвращаясь к исходному варианту как только перегородки снимали. При этом наблюдались стойкие долговременные изменения в условнорефлекторной и информационной картине поведения в виде эффекта «облегчения» воспроизведения навыка в течение последующих трех опытов.

### ТЕСТ №3. ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ УГАСАТЕЛЬНОГО ТОРМОЖЕНИЯ.

Процедура: В течение пяти последовательных опытов отменяли подкрепление в первой предпочитаемой кормушке.

Процесс переделки у интактных мышей начинался с того, что на протяжении двух опытов животные, несмотря на изменение условий, продолжали воспроизводить ранее сформированный вариант ВхК1К2+Вых, совершая эпизодические попытки начинать выполнение со второй подкрепляемой кормушки при сохранности исходной структуры навыка: например, первоначально – БА+Г+Т, затем БГ+АТ, и только после 4-8 попыток процесс

угашения завершался – ЫГ+Т. На весь этот процесс потребовалось  $17.3 \pm 4.7$  проб и  $24.3 \pm 2.7$  ошибочных действий в течение двух опытов.

Изменения структуры задачи сопровождалось определенными психоэмоциональными изменениями. Существенным оказалось то, что возрастали не только контекстные, но и активные и пассивные реакции. Значительно увеличивалось количество актов груминга – умываний и чесаний ( $0.005 \pm 0.003$  и  $0.026 \pm 0.003$ ,  $p < 0.05$ , рис. 1.29, А1), столь нехарактерных для исследуемой линии мышей в константных условиях эксперимента. Причем, в поведении появились реакции, свидетельствующие о высоком уровне напряженности – стрессовые реакции, а именно чихания и отряхивания.

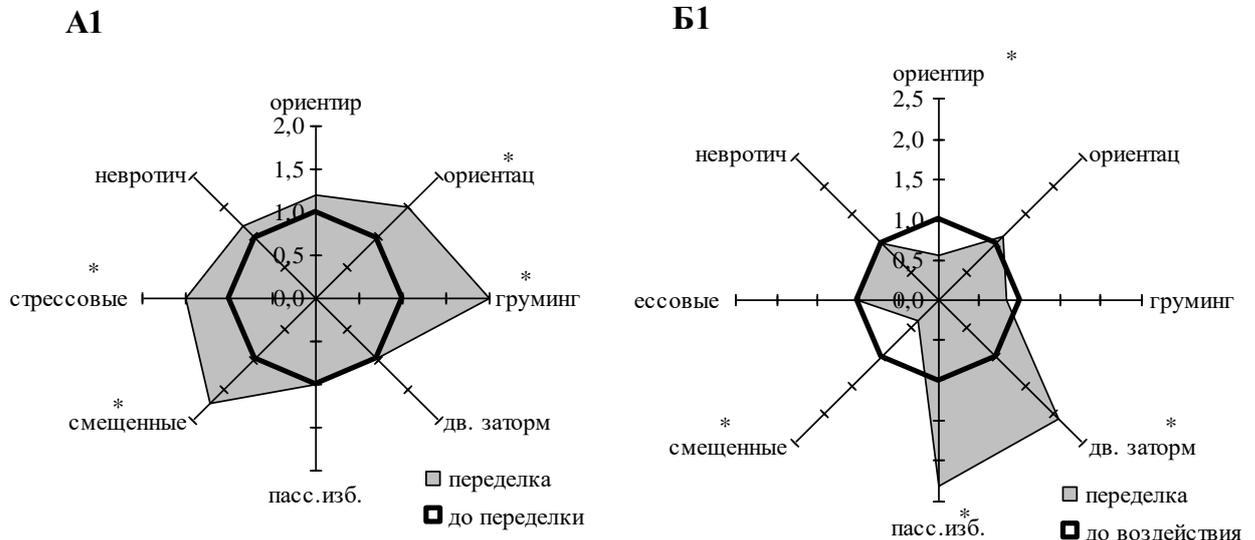


Рис. 1.29. Психоэмоциональная реакция мышей на отмену подкрепления в первой предпочитаемой кормушке.

А – интактные мыши, Б – оперированные. Черный маркер – уровень безусловных проявлений в константных семантических условиях, принятые за единицу, серая площадь – в тесте на угашение. \* – значимые различия при  $p < 0.05$  по U критерию Манна-Уитни

Исследования показали, что у оперированных мышей проведение полноценной процедуры переделки оказалось невозможно в связи с тем, что уже после первого опыта происходило резкое падение мотивационной активности ( $14.2 \pm 1.8$  до переделки и  $4.3 \pm 0.9$  во время,  $p < 0.05$ ), снижение мышечного тонуса и гипотермия с  $31.1 \pm 0.4$  до  $19.8 \pm 1.7$  С, животные отказывались от подкрепления. Последующее проведение экспериментов не представлялось возможным.

**Тест №4. СПОСОБНОСТЬ ПЕРЕСТРАИВАТЬ НАВЫК В ОТВЕТ НА ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ ЗАДАЧИ.**

**Процедура:** в течение одного опыта предлагали вариант многократного подкрепления в пределах пробы за счет чередования кормушек *без необходимости выхода* в свободное поле. В соответствии с новыми условиями структура навыка могла соответствовать многократным повторам типа ВхК1+К2+К1+К2+ и т.д.

Несмотря на новую возможность получения многократного подкрепления, животные продолжали устойчиво сохранять ранее сформированную структуру навыка: после посещения двух кормушек выходили из лабиринта и вновь в него заходили, таким образом сохраняя циклический режим работы (табл. 1.4). Примечательно, что если они повторно без выхода из лабиринта заглядывали в кормушку и наталкивались на подкрепление, то это не провоцировало перестройку навыка в соответствии с новыми условиями. Частота повторных посещений кормушек практически никогда не превышала двух подходов ( $P = 0.01 \pm 0.02$ ), после чего мыши возвращались к минимизированной структуре ВхК1К2Вых.

Таблица 1.4.

Влияние НРС на семантическую пластичность в тесте на изменение условий задачи (челнок-тест).

Интактные	НРС
1) БЮФЦГ+ЦХА+КЛЕР	1) БЮФХА+КЛЛКАХЦГ+ЗУЩТ
2) БЮФЦГ+ЦХА+КЛЕР	<b>2) БЮФХА+ХЦГ+ЦХА+КЛЛКАХЦГ+ЦХА+КИМЯГ+ЦХА+ХЦГ+ЦХА+КИМЯГ+ЦХА+ХЦГ+ЦХА+ХЦГ+ЦХА+ХЦГ+ЯМИЛЕР</b>
3) БЮФЦГ+ЦХА+КИМЯГ+ЦХА+ХФИЛЕР	3) БЮФХАКИМЭЖТ
4) БЮФЦГ+ЦХА+КИМЭЖТ	4) БЮФХА+КИМЯГЗУЩТ
5) БЮФЦГ+ЦХА+ХЦЯМИЛЕР	<b>5) БЮФХА+ХЦГ+ЯМИКА+ХЦГ+ЗУЩТЩУЗГ</b>
6) БЮФЦГ+ЦХА+ХФИЛЕР	<b>ЦХА+ХЦГ+ЦХА+ХЦГ+ ЦХА+ХЦГ+ЗУЩТ</b>
7) БЮФЦГ+ЦХА+КЛЕР	6) БЮФХАХЦГ+ЗУЩТ
8) БЮФЦГ+ЦХА+ХЦГ+ЯМЭЖТ	7) БЮФХА+ХЦГ+ЗУЩТ
9) БЮФЦГ+ЦХА+КЛЕР	8) БЮФХА+КЛЛКАХЦГ+ЯЭЖТ
10) БЮФХА+ХЦГ+ЯЭЖТ	<b>9) БЮФХА+КЛЛИМЯГ+ЦХА+КИМЯГ+ДСШ</b>
	<b>РШСДА+ХЦГ+ЦХХЦГ+ЯЭЖТ</b>
	10) БЮФХАКЛЕР

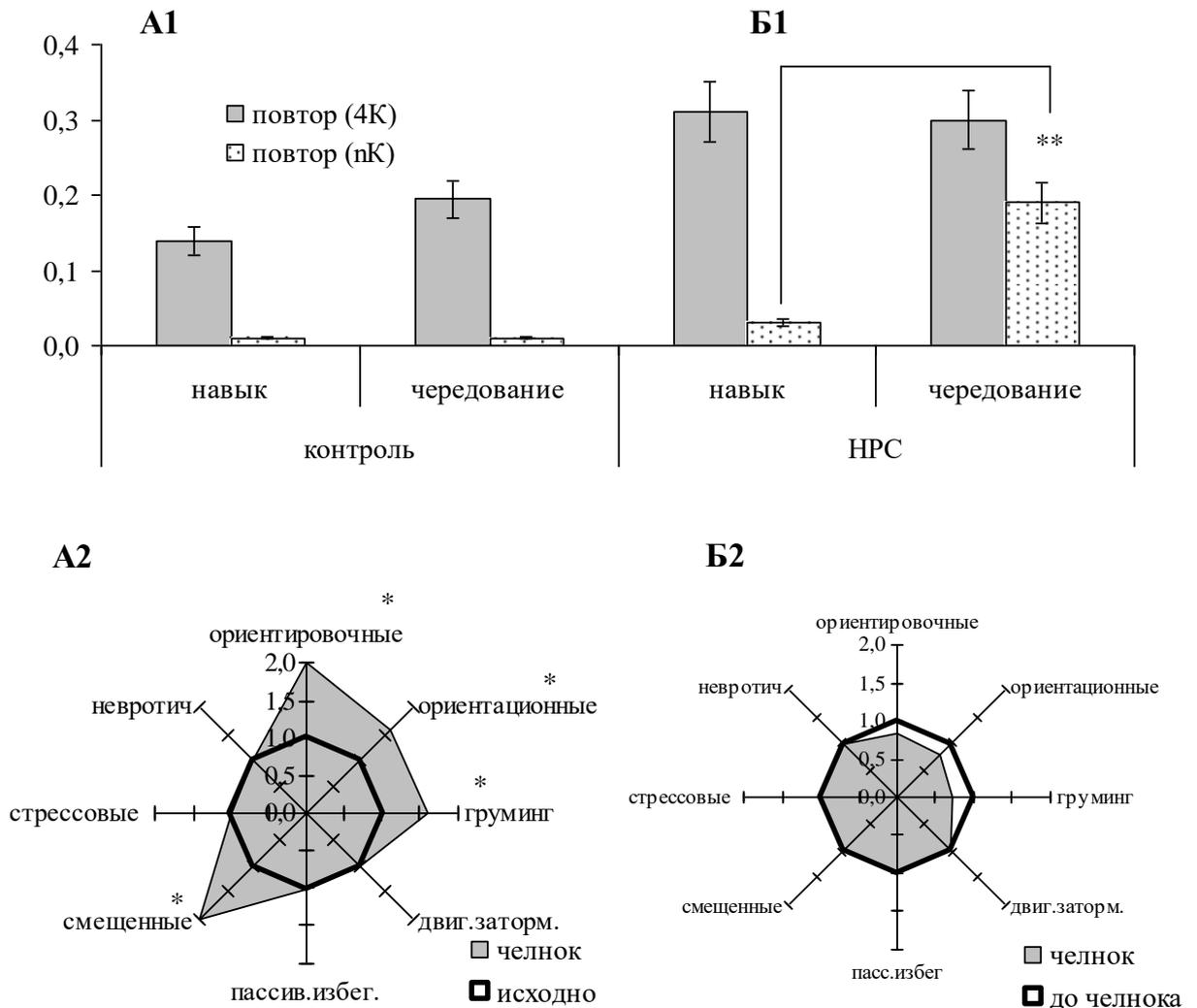


Рис. 1.30. Реакция мышей на изменение условий подкрепления: тест на чередование

**А** – интактные мыши, **Б** – оперированные. 1 – тактический аспект переключения на чередование. Серый цвет – однократные повторы вида ВхК1К2К1К2Вых (4К), площадь в точку – многократные повторы вида ВхК1К2К1К2К1К2...Вых (nK, где  $n \geq 8$ ). По вертикали – доля соответствующей тактики в опыте. \* – различия между навыком и опытом с чередованием. 2 – психо-эмоциональный аспект: Черный маркер – уровень безусловных проявлений в константных семантических условиях, серая площадь – тест на чередование. \* – различия между константными условиями и опытом на чередование, при  $p < 0.05$  по U критерию Манна-Уитни

Несмотря на отсутствие видимых признаков перестройки навыка у интактных мышей, изменение условий подкрепления вызывало достаточно выраженный психо-эмоциональный ответ как со стороны ориентационных и ориентировочных реакций, так и со стороны груминга и смещенных проявлений (рис. 1.30, А).

В случае гиппокампэктомии реакция на изменение структуры задачи оказалось принципиально иной. Как только НРС-мыши наталкивались на

возможность получения многократного подкрепления в пределах одной пробы (через  $2.8 \pm 0.4$  проб), они тут же переключились на многократное посещение подкрепляемых кормушек (табл. 1.4). При этом они могли непрерывно совершать до 17 (в среднем,  $8.8 \pm 0.9$ ) последовательных посещений кормушек. В дальнейшем они переключались на особый режим воспроизведения навыка: чередование ранее сформированного навыка с новым вариантом, при этом многократные повторы появлялись в поведении каждые 2-3 минуты (через 3-4 пробы) и удерживались на протяжении 1-2 проб (таблица 1.4).

Таким образом, использование дополнительных тестов позволило выявить, что интактные и оперированные мыши отреагировали на изменение как внутреннего состояния, так и на неожиданные внешние воздействия. При этом во всех случаях изменения носили адекватный ответ в соответствии с новыми условиями.

## РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Морфологический анализ серий НРС-Об, Об-НРС, НРС-С, НРС-Г ( $n = 80$ ) показал, что по истечению послеоперационного и экспериментального периода (20-30 суток) на месте повреждения образовывался плотный соединительнотканый рубец объема  $1-1.3 \text{ мм}^3$  (рис. 1.31). При этом признаки воспаления в области послеоперационного шрама не были обнаружены. Билатеральные повреждения дорсального гиппокампа были обнаружены у 88.7 % оперированных животных ( $n = 71$ ), при этом очаг разрушения охватывал область  $1-1.1 \text{ мм}^3$  ( $31.4 \pm 5.1$  % от объема дорсального НРС), начинаясь на уровне вентромедиального ядра гипоталамуса ( $-1.5$  от брегмы) и заканчиваясь на уровне дорсальной части преамиллярных ядер ( $-2.8$  от брегмы), охватывая преимущественно области аммонового рога CA1 и CA3 а также пиломорфный и гранулярный слои зубчатой фасции (PoDG, GrDG). У 6 животных очаг разрушения располагался выше и затрагивал мозолистое тело и латеральную часть париетального ассоциативного неокортекса (LPtA), у трех животных кроме полей CA1 и CA3 было унилатерально затронуто медио-дорсальное ядро таламуса, в связи с чем они не учитывались при анализе данных.

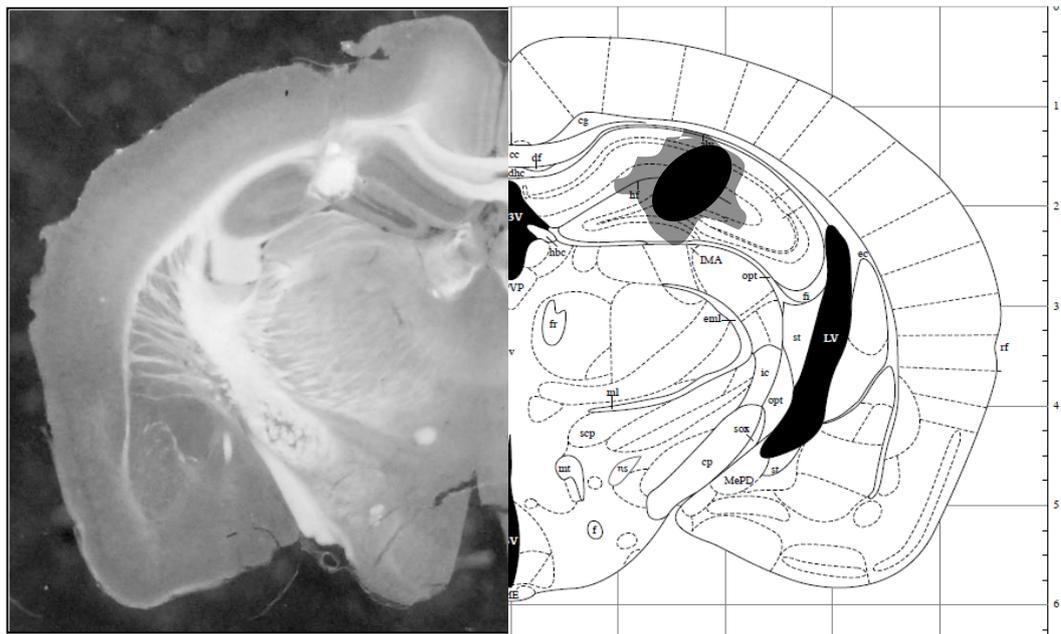


Рис. 1.31. Пример результатов морфологического контроля: фронтальный срез – 2.18 мм каудальнее от брегмы.

Слева – фотография среза, справа – соответствующая схема по атласу мышиного мозга (Paxinos, Franklin, 2001). Серый овал – максимальная область повреждения по группе О-НРС; черный овал – средняя область повреждения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что гиппокампэктомия не сказалась ни на способности к формированию навыка, ни на сохранности ранее выработанного навыка. При этом, в последнем случае был обнаружен ряд принципиальных особенностей, связанных с возможностями его воспроизведения.

Оперированные животные, как и интактные, смогли не только распознать структуру предложенной задачи, но и сформировать поведение в проблемной ситуации со сложной топологией среды, требующей пространственной памяти, позволяющей многократно реализовывать пищедобывание в циклической форме. Важно, что стратегия обучения оказалась сходной с контролем – достижение *максимума подкрепления при минимуме действия*. Универсальность данной стратегии в пищедобывательной ситуации была подтверждена на других видах (Никольская, Сагимбаева, Фирсов, 1998; Никольская, 1997; Никольская, 1999) при различных функциональных и патологических воздействиях, включая разрушение структур лимбического круга (Nikolskaya, Khonicheva, 1998), фармакологические воздействия (Никольская, Кондашевская, Еремина, 2007), клиническую смерть (Никольская, Костенкова, 2000).

Тем не менее, благодаря использованию системно-информационного подхода, удалось установить, что при фенотипическом сходстве конечного результата *тактика реализации* познавательной деятельности имела ряд принципиальных отличий, требующих детального рассмотрения.

Первая особенность состояла в том, что НРС-мыши уже на начальном этапе обучения при еще неполном знании пространства позитивно реагировали на подкрепление, не проявляя признаков настороженности в условиях высокой неопределенности. При этом знакомство с проблемной ситуацией протекало на фоне повышенной локомоторной активности, неоднократно описанной в литературе при гиппокампэктомии (Виноградова, 1975, Пигарева 1978, Al-Amin, 2000). При этом у оперированных животных, как и в контроле, процесс обучения сопровождался феноменом сенситизации – образование ассоциативной конструкции ВхК1К2Вых, характеризующейся высокой силой связи при малой вероятности ее возникновения в опыте, характер которого имел ряд отличий. На фоне неполного знания структуры пространства «мгновенное» объединение

отдельных фрагментов структуры задачи (ВхК, КК, КВых) в целостную конструкцию ВхК1К2Вых, повторение ее несколько раз в первые же минуты опыта и последующее ее воспроизведение спустя 24 часа указывали на то, что механизм образования сенситизации имел сходные черты с феноменом импринтинга (Lorenz, 1937; Серкова и др., 2012).

Отсутствие предшествования ситуационно-обусловленных выполнений, как это было в контроле, скачкообразное проявление целенаправленного характера осуществления пищедобывания, на наш взгляд, является дополнительным подтверждением высказанного предположения. Более того, последующее устойчивое воспроизведение ВхККВых с высокой вероятностью на всем протяжении исследования, указывали на то, что дальнейшие события не были обусловлены аналитико-синтетическим процессом. Совокупность выявленных отличий давала основания говорить о том, что принцип обучения НРС-мышей носил *ассоциативно-обусловленный* характер.

Такие факты, как равноценное использование различных, далеко не всегда оптимальных, целенаправленных вариантов при реализации пищедобывания на стадии навыка, отсутствие негативных психо-эмоциональных проявлений при совершении ошибок, как это наблюдалось в контроле, указывали на то, что в случае гиппокампэктомии ведущее значение играли ситуационные, контекстные раздражители. В качестве дополнительного аргумента в пользу высказанного предположения можно привести результаты теста на семантическую пластичность (тест на чередование). Мгновенная позитивная реакция на изменение условий подкрепления в отсутствии психоэмоциональной реакции, демонстрация признаков целенаправленности относительно новых условий задачи "сходу" практически при первом же столкновении с ними, использование в дальнейшем с одинаковой вероятностью двух вариантов – предварительно сформированного навыка ВхК1+К2+Вых и нового ВхК1+К2+К1+К2....Вых – повторяли основные закономерности, выявленные при анализе становления поведения НРС-мышей в стационарных условиях.

Существенные изменения были обнаружены и во взаимоотношении механизма воспроизведения с процессом обучения. Также как и в контроле, способность извлекать памятный след наблюдалась сразу же после образования ассоциации ВхККВых. Но в отличие от первых, НРС-мышь продемонстрировали способность извлекать памятный след сразу же при первом попадании в опыт. Причем, неспособность удерживать извлеченный след в оперативном режиме, как

оказалось, сохранялась до тех пор, пока не закончивался процесс угашения нерациональных действий в структуре запечатленной ассоциации. Только после этого на фоне многократных попыток появлялись моменты кратковременного удержания и способности устойчиво воспроизводить сформированный навык в пределах опыта. Важным, на наш взгляд, оказалось то, что в отличие от контроля, эти попытки были отставлены от момента первого извлечения памятного следа. Завершался процесс формирования системы воспроизведения также как и в контроле, при этом отличие состояло в том, что максимальная длительность последовательного воспроизведения была ограничена 5-6 пробами, после чего наблюдался период нерационального поведения. Эти факты позволяют предположить, что для оперативного удержания памятного следа, в отличие от контроля, в случае гиппокампэктомии требуются дополнительные «затраты». Отсутствие следов последствия после изъятия перегородки в тесте на пространственную пластичность, возможность внезапного «улучшения» характеристик воспроизведения в результате изменения стационарных условий эксперимента – тест на сытость, тест на перегородку – указывают на низкие мотивационно-энергетические условия функционирования.

Таким образом, как и в контроле, обучение удовлетворяло принципу «сплошной записи» (Penfield, 1952) в противовес доминирующим представлениям о временной организации памяти Аткинсона и Шифрина (Atkinson, Shiffrin, 1968). Отличия были связаны со способностью длительно удерживать памятный след в оперативном режиме.

В целом, полученные нами факты – возникновение целенаправленности «сходу», отсутствие динамики когнитивных процессов после сенситизации, низкая маршрутная и семантическая вариабельность при исследовательской активности, равноценность различных целенаправленных вариантов при реализации навыка – говорят о том, что НРС-мыши демонстрировали отличную от контроля «ассоциативно-обусловленную» тактику познавательного процесса. Полученные нами факты дают основания предполагать, что НРС-мыши фиксировали первый успешно выполненный целенаправленный маршрут, ошибки порождались путем его многократной дубликации в пределах одной пробы (ВхК1К2ВыхК1К2ВыхК1К2Вых), а последующий ход событий заключался в ее оптимизации методом отщепления стандартных блоков К1К2Вых «с конца». Совокупность полученных фактов свидетельствовали об ассоциативном типе

обучения НРС-мышей в рамках бихевиористической школы (Skinner, 1938, Торндайк, Уотсон, 1998).

Качественный анализ структуры поведения позволил выявить не только способность оперированных мышей формировать четырехзвенный навык и многократно воспроизводить его в течение опыта, как и в контроле, но и полную сохранность предварительно сформированного памятного следа после операции. Именно благодаря текстовой записи удалось показать, что сохраняется как алгоритм поведения, так и циклический режим работы в виде чередования пищевой и непищевой среды. Более того, проведенные нами поведенческие тесты выявили, что мыши сохранили возможность адекватной перестройки навыка при изменении как внутреннего состояния, так и пространства лабиринта и структуры задачи, причем, эти изменения носили как оперативный (в пределах опыта) так и долговременный (в пределах 4-х последующих опытов т.е. 96 часов) характер.

Особенность нашей проблемной ситуации состояла в возможности отдельно оценивать факторы сохранности и воспроизведения. Именно поэтому нам удалось выявить, что при сохранности ранее сформированного памятного следа основные отличия были связаны с характером организации режима его воспроизведения во времени, который представлял собой чередование ранее сформированного навыка с инстинктивной программой. Такой характер воспроизведения в сочетании с признаками двигательной гиперактивности и психоэмоциональной уплощенности указывали на то, что отсутствие гиппокампа накладывает определенные ограничения на возможности последовательного воспроизведения. Феномен облегчения воспроизведения, спровоцированного изменением экспериментальных условий, выступает в качестве доказательства того, что потенциально НРС-мыши обладают большими возможностями, которые не могут быть проявлены в силу пониженных *мотивационно-энергетических* свойств субстрата (Kanoski, Davidson, 2011; Mietlicki-Baase, 2016).

Способность обучаться в отсутствие dНРС и сохранять сформированный навык после операции не вполне согласуются с большинством литературных источников, согласно которым идея о причастности НРС к процессам фиксации и консолидации информации считается убедительно доказанной (Виноградова, 1975; Lebedev et al., 2013; Alme et al., 2014). В чем состоят основные противоречия? Во-первых, для многих исследователей факт непроявления памятного следа является достаточным аргументом для констатирования факта

его отсутствия (Ebbinghaus, 1880; Murre, Dros, 2015). Так, невозможность выполнить большими тест Конорского – воспроизвести задание через 5 минут (Воронин и др., 1977; Лурия, 2003), неспособность правильно оценивать отрезки времени (Corkin, 2002), отсутствие обучения навыку зеркального рисования (Steinvorth et al, 2005) или воспроизвести услышанную историю после отвлечения (Лурия, 2003) рассматривались как доказательствами того, что при синдроме Корсакова в первую очередь нарушается процесс запоминания (Лурия 2003; Ebbinghaus 1885; Atkinson, Shiffrin, 1968). И сегодня, в рамках экспериментальной психофизиологии отсутствие реакции замирания в оборонительных моделях (Maren et al., 1997; Wiltgen et al., 2006), увеличение ошибок в многолучевом лабиринте (Maviel et al., 2004) рассматриваются в качестве решающих аргументов в пользу нарушения функции запоминания.

Несмотря на кажущуюся очевидность вывода о роли НРС в процессах памяти, принципиальная методологическая сложность состоит в том, что о наличии или отсутствии памятного следа исследователи судят лишь косвенно по процессу воспроизведения. Временная неустойчивость функции воспроизведения (Коновалов, 1966; Wickelgren, 1975), зависимость ее от психо-эмоционального (Balch, Myers, 1999) и мотивационного состояния (Симонов, 1987), а также от уровня бодрствования, выявленное на основании патолого-анатомического материала (Gampfer, 1928) указывают на то, что в основе ухудшения воспроизведения могут лежать неспецифические дефекты, обусловленные любой психической деятельностью мозга.

Такие полученные нами факты как неустойчивость воспроизведения в отношении дестабилизирующих факторов, необходимость дополнительной «подкачки» для выхода на оптимальный режим воспроизведения в сочетании с такими фактами как наличие феномена спонтанной реминисценции в 90% случаев (Корсаков, 1890), ненадежность теста Конорского в связи с выраженным фазным характером процесса воспроизведения, выявленные в экспериментах Л.Г.Воронина (Воронин и др. 1980) указывали на то, что в основе наблюдаемого «ухудшения» памяти лежит нарушение процесса воспроизведения (Корсаков, 1890; Гейер 1911, Голанд 1935 и др.), обусловленного недостаточным уровнем мотивационной активности, необходимой для активации и удержания памятного

следа на надпороговом уровне в полном соответствии с представлениями Р.Я.Голанд и др. (1935).

## Глава II. Нейроэндокринные эффекты поведения мышей F1 (C57BL/6×DBA/2) в норме и при гиппокампэктомии

### РАЗДЕЛ 1. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ У ИНТАКТНЫХ МЫШЕЙ

Общеизвестно, что, обеспечивая согласованность процессов жизнедеятельности по скорости, времени и месту протекания, гормоны не только контролируют активность эндокринных желез, но и влияют на такие психофизиологические функции, как уровень двигательной активности, психоэмоциональный статус, обучение и память (Carlini et al., 2010; Azad et al., 2003). В связи с тем, что обучение в нашей проблемной ситуации происходило на фоне смещенного метаболического состояния, представляло интерес оценить содержание в сыворотке крови гормонов различной природы в трех различных функциональных состояниях: сытость, голод и обучение на фоне голода.

Таблица 2.1.  
Особенности гормональной активности у мышей интактных мышей F1 (C57BL/6 x DBA/2) <sup>1</sup>

	Сытость	Голод	Обучение
Грелин	349.07±65.22	426.01±66.26	293.13±53.12 <sup>^</sup>
Лептин	1838.63±112.23	1246.02±94.14 <sup>**</sup>	1114.73±76.62 <sup>**</sup>
Нейропептид Y	0.09±0.02	0.16±0.03 <sup>**</sup>	0.14±0.03 <sup>*</sup>
Общий Т3	12.9±0.99	10.45±1.35 <sup>**</sup>	9.58±0.91 <sup>*</sup>
Общий Т4	65.42±5.67	57.45±5.91 <sup>*</sup>	40.97±2.67 <sup>*^</sup>
Кортикостерон	691.00±53.05	693.57±42.96	680.21±33.18
Тестостерон	13.19±1.36	8.19±0.90 <sup>**</sup>	4.57±0.46 <sup>** ^^</sup>

<sup>1</sup> – Показан доверительный интервал, \* –  $p < 0.05$  и \*\* –  $p < 0.01$  достоверные отличия по сравнению с сытым фоном; <sup>^</sup> –  $p < 0.05$  и <sup>^^</sup>  $p < 0.01$  по сравнению с голодным фоном; значения соответствуют концентрации исследуемых гормонов в сыворотке крови в нмоль/л.

*Сытый фон.* Анализ содержания гормонов в сыворотке крови показал, что общее содержание исследуемых гормонов на сытом фоне соответствовало  $2970.3 \pm 325.2$  нмоль/л. При этом в количественном отношении, существенно преобладал лептин, промежуточное положение занимали кортикостерон и грелин, а наименьшее содержание было у нейропептида Y (табл. 2.1). Коэффициент лептин/грелин (л/гр) соответствовал  $5.3 \pm 0.6$ .

*Голодный фон.* Изменение внутреннего состояния внесло существенные изменения в гормональный портрет мышей. Так, общий уровень содержания гормонов снизился до  $2435.7 \pm 119.2$  нмоль/л, что составило 82% от исходного уровня (табл. 2.1). Большинство исследуемых гормонов, за исключением грелина и кортикостерона, изменили уровень своего содержания в сыворотке крови при изменении метаболического состояния. Характер ответа по сравнению с сытым фоном оказался разнонаправленным: в то время как содержание лептина, тиреоидных гормонов и тестостерона было достоверно снижено, уровень нейропептида Y повышался. Коэффициент лептин/грелин снизился относительно контрольного уровня до 2.9 за счет изменения содержания лептина.

Анализ реакции гормонов на смещение метаболического состояния показал, что наибольшую чувствительность в отношении голода проявил нейропептид Y, уровень которого вырос скачкообразно практически на 80% от исходного. Наименьшая чувствительность наблюдалась со стороны кортикостерона, в то время как остальные гормоны занимали промежуточное положение (рис. 2.1). Высокую чувствительность к изменению метаболического состояния также проявили тестостерон и лептин, снизившись на 38 и 33 % соответственно. Наименьшую чувствительность в отношении голода проявили тиреоидные гормоны. При значимой разнице средних показателей, соответствующих сытому и голодному состоянию, изменения содержания грелина обнаруживались лишь на уровне тенденции ( $p > 0.05$ ).

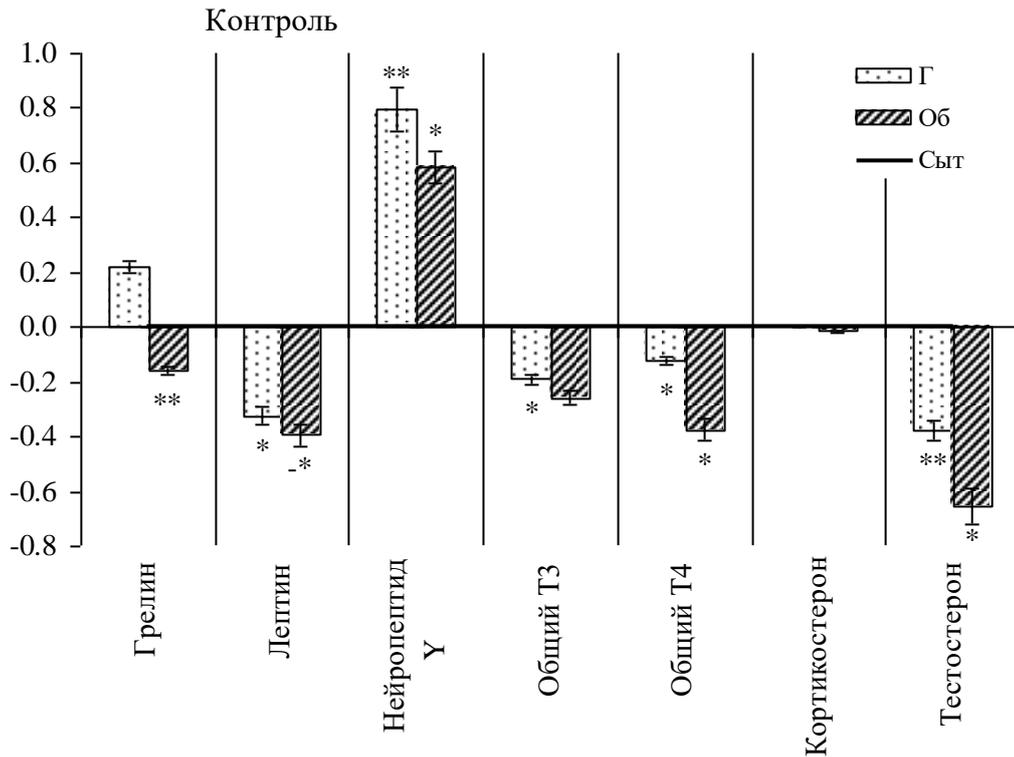


Рис. 2.1. Реакция гормонов на изменение функционального состояния у интактных мышей.

Ось абсцисс— исследуемый гормон, по вертикали – изменение содержания соответствующего гормона в сыворотке крови относительно сытости, принятой за ноль; по вертикали – относительное изменение содержания соответствующего гормона при переходе в состояние голода (Г) и при обучения (Об); вертикальные линии –  $M \pm \Delta$ , \* - достоверные различия при уровне значимости  $p < 0.05$ .

*Информационная нагрузка (Обучение).* По сравнению с голодным состоянием в отсутствии возможности удовлетворить пищевую потребность, обучение внесло менее существенные изменения в гормональный ответ. Так, большинство исследуемых гормонов, а именно, лептин, нейропептид Y, общий Т3 и кортикостерон – сохранили уровень голодного фона, тогда как грелин, Т4 и тестостерон отреагировали снижением уровня своего содержания (табл. 2.1, рис. 2.1.). Коэффициент лептин/грелин повысился относительно уровня голода до 3.6 за счет уменьшения содержания грелина.

Изменение уровня гормонов в условиях когнитивной нагрузки оказалось однонаправленным: наибольший ответ в отношении когнитивного фактора наблюдался у тестостерона, грелина и Т4 (рис. 2.1).

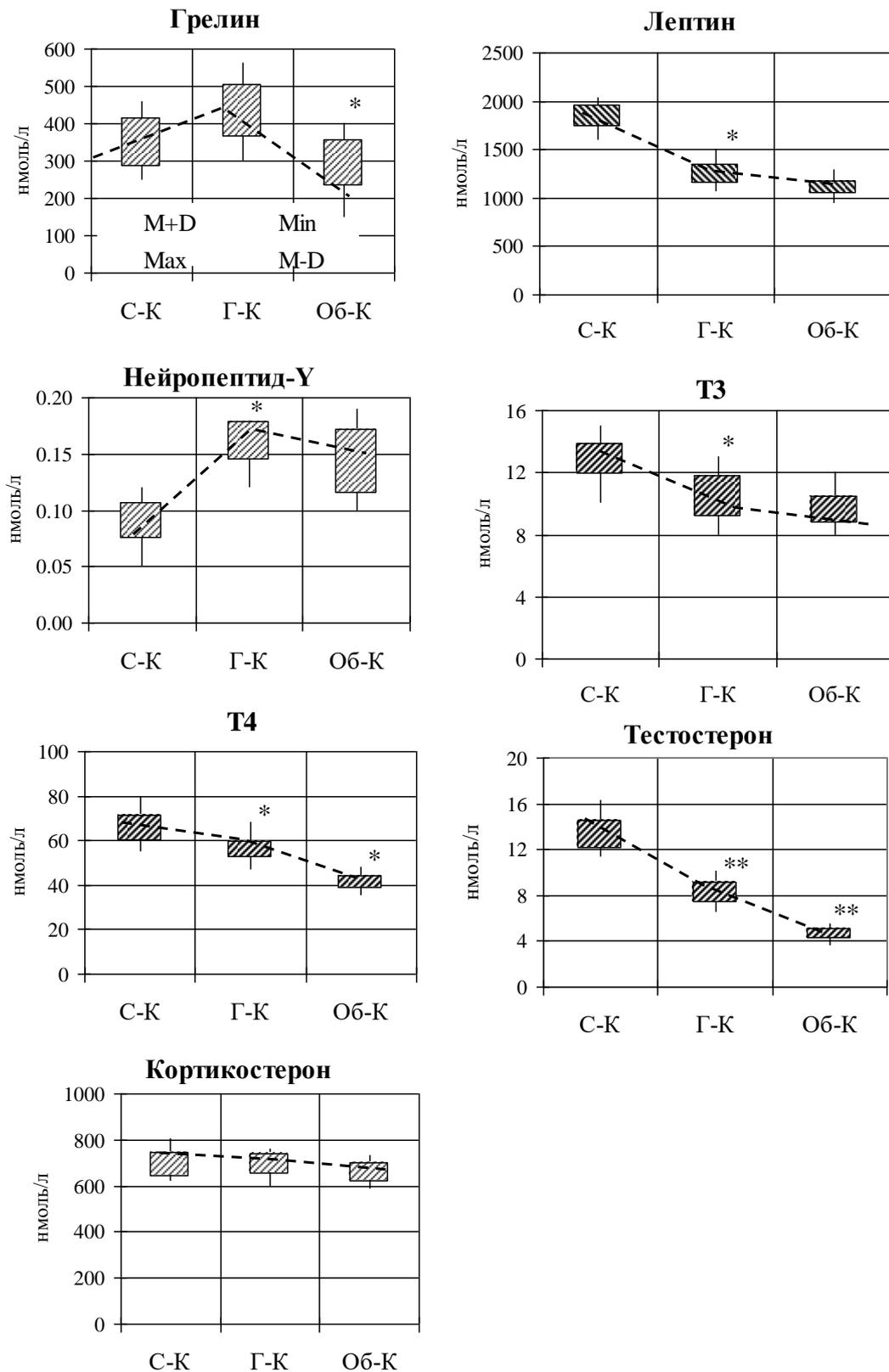


Рис. 2.2. Содержание в крови интактных мышей гормонов в различных функциональных состояниях.

По горизонтали – серии опытов, по вертикали: косая штриховка – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) в нмоль/л; вертикальная линия – максимальные и минимальные значения в группе С – сытость, Г – голод, Об – обучение.

Кроме того, представляло интерес проследить закономерности ответа гормонального ансамбля в зависимости от уровня функциональной напряженности: *сытость* → *голод* → *когнитивный процесс*. Оказалось, что изучаемые гормоны можно было сгруппировать в три категории: 1) гормоны, реагирующие снижением уровня содержания при увеличении функциональной напряженности, 2) реагирующие либо увеличением либо разнонаправлено при увеличении напряженности функционального состояния, 3) устойчивые к функциональным воздействиям.

Наиболее четко снижение содержания проявилась у тестостерона и Т4, при этом такие гормоны как Т3 и лептин, при переходе к когнитивной нагрузке реагировали на уровне тенденции (рис. 2.2). Совершенно другой характер динамических изменений продемонстрировали такие гормоны как грелин и нейропептид Y (рис. 2.2): если концентрация нейропептида Y на голоде резко возрастала, то на когнитивную нагрузку отсутствовала. Грелин, напротив проявил слабую чувствительность в отношении голода, но реагировал резким снижением при обучении. Исключение составил кортикостерон, поскольку, несмотря на достаточно высокий уровень голода (24 часа) и серьезные поведенческие отличия, связанные с резким усилением невротических и агрессивных коммуникативных проявлений при решении пищедобывательной задачи, этот гормон сохранял уровень содержания, соответствующий состоянию сытости во всех функциональных состояниях (рис. 2.2).

В целом, реакция гормонального ансамбля была значительно сильнее при переходе из сытого состояния в голодное, чем при усилении напряженности т.е. переходе к пищедобывательной мотивации.

Интересно отметить, что несмотря на определенные изменения содержания изучаемых гормонов, их вклад в гормональную картину, т.е. «весовой порядок» оставался неизменным при используемых функциональных воздействиях: количественно преобладал лептин, а наименьшее содержание соответствовало нейропептиду-Y.

Необходимо подчеркнуть, что наибольшее изменение количественного содержания в крови наблюдались у лептина, нейропептида Y, тестостерона и тиреоидных гормонов, а в случае информационной нагрузки – у тестостерона, грелина, и Т4. В то время как реакция на изменение метаболической составляющей со стороны исследуемых гормонов была разнонаправленной, в случае когнитивного напряжения изменения соответствовали исключительно

снижению уровня содержания соответствующих гормонов в сыворотке крови. Таким образом, как показал анализ поведения мышей в трех различных функциональных состояниях, гормональная картина определялась особенностями *метаболического* состояния, и информационной нагрузкой.

## РАЗДЕЛ 2. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ДОРСАЛЬНОГО НРС

Электрокоагуляция дорсального гиппокампа существенно повлияла на гормональную активность, изменив базовый уровень содержания большинства исследуемых гормонов и характер мультигормонального ответа при увеличении напряженности функционального состояния в ряду сытость-голод-информационная нагрузка.

*Сытый фон.* Проведенные исследования показали, что в сытом состоянии общее содержание исследуемых гормонов достоверно повысилось с  $2970.3 \pm 325.2$  в контроле до  $3766.6 \pm 353.2$  нмоль/л ( $p < 0.03$ ).

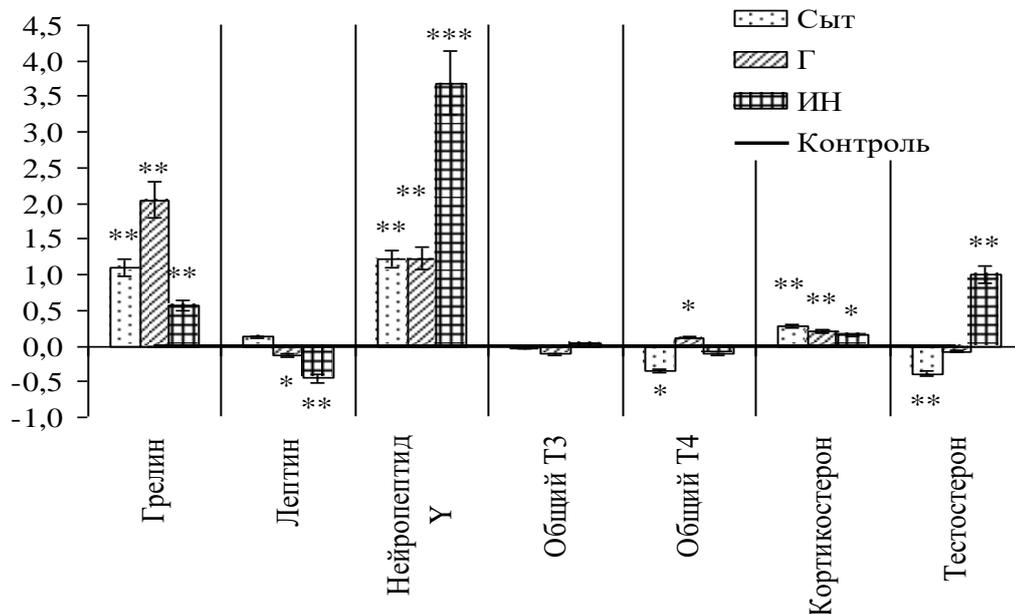


Рис. 2.3. Влияние операции на гормональную активность в трех функциональных состояниях: сытость, голод, когнитивное напряжение.

По горизонтали – исследуемый гормон, по вертикали – изменение содержания соответствующего гормона в плазме крови относительно соответствующего уровня у интактных мышей (доли); значения контроля в сытом состоянии приняты за ноль; \* –  $p < 0.05$  и \*\* –  $p < 0.01$  достоверные отличия по сравнению с показателями у интактных животных.

Большинство исследуемых гормонов отреагировало на разрушение НРС изменением содержания уровня в крови. При этом наиболее чувствительными к

процедуре разрушения НРС оказались грелин и нейропептид Y, количество которых в плазме крови увеличилось более чем в 2 раза: ( $p < 0.01$ ), в то время как уровень кортикостерона возрастал на 27.1 % от интактного уровня ( $p < 0.05$ ) (табл.2.2). В отличие от вышеперечисленных гормонов, концентрация тестостерона и Т4 достоверно снижались ( $p < 0.05$ ). В то же время, лептин и Т3 оказались устойчивыми к гиппокампэктомии (рис. 2.3,  $p \gg 0.05$ ). Примечательно, что коэффициент лептин/грелин снизился относительно уровня интактных животных ( $5.3 \pm 0.6$ ) в два раза и составил  $2.8 \pm 0.3$  ( $p < 0.05$ , табл.2.2) за счет увеличения содержания грелина.

Таблица 2.2.

Особенности гормональной активности при повреждении дорсального гиппокампа у мышей F1 (C57BL/6 x DBA/2) <sup>1</sup>

		Сытость	Голод	Обучение
Грелин	Контроль	349.1 ± 65.2	426.0 ± 66.3	293.1 ± 63.1 <sup>^</sup> ↑
	НРС	732.6 ± 65.2 ** ↑	1298.6 ± 184.9** ↑	462.2 ± 72.7 <sup>^^</sup> ↓
Лептин	Контроль	1838.6 ± 112.2	1246.0 ± 94.1** ↑	1078.7 ± 76.6 <sup>^</sup> ↓
	НРС	2070.0 ± 89.6	1071.6 ± 78.9** ↓	605.1 ± 78.3 <sup>^^</sup> ↓
Нейропептид Y	Контроль	0.09 ± 0.02	0.16 ± 0.03** ↑	0.14 ± 0.03
	НРС	0.20 ± 0.05** ↑	0.36 ± 0.08* ↑	0.67 ± 0.11 <sup>^^</sup> ↑
Общий Т3	Контроль	12.9 ± 0.99	10.5 ± 1.4 ** ↓	9.6 ± 0.9 ↓
	НРС	12.5 ± 1.1	9.2 ± 0.8* ↓	9.9 ± 0.8
Общий Т4	Контроль	65.4 ± 5.7	57.5 ± 5.9	40.97 ± 2.67 <sup>^</sup> ↓
	НРС	42.6 ± 6.3** ↓	64.4 ± 5.2* ↑	36.4 ± 5.3* ↓
Кортикостерон	Контроль	691.0 ± 53.1	693.6 ± 42.9	680.21 ± 33.18
	НРС	878.8 ± 50.1* ↑	829.4 ± 75.4	779.50 ± 49.60
Тестостерон	Контроль	13.2 ± 1.4	8.2 ± 0.9** ↓	4.57 ± 0.46 <sup>^^</sup> ↓
	НРС	8.1 ± 0.6* ↓	7.5 ± 0.8	9.01 ± 0.55 <sup>^^</sup>

<sup>1</sup> \* –  $p < 0.05$  и \*\* –  $p < 0.01$  достоверные отличия по сравнению с сытым фоном, <sup>^</sup> –  $p < 0.05$  и <sup>^^</sup>  $p < 0.01$  по сравнению с голодным фоном.

*Голодный фон.* Как и у интактных животных, изменение внутреннего состояния внесло существенные изменения в гормональный портрет мышей. Большинство исследуемых гормонов – грелин, лептин, нейропептид Y, Т3 и Т4

изменили уровень своего содержания в голодном состоянии, в то время как уровень тестостерона и кортикостерона не изменился ( $p \gg 0.05$ ).

Реакция на смещение метаболического состояния со стороны исследуемых гормонов оказалась разнонаправленной и более выраженной: содержание лептина, T3, как и в контроле, значимо снижалось, в то время как уровень грелина, и нейропептида Y возрастал, а ответ T4 инвертировался (табл.2.2). Коэффициент лептин/грелин в голодном состоянии снизился относительно сытого фона более чем в 3 раза и составил  $0.83 \pm 0.07$ . Примечательно, что кортикостерон, как и в контроле, не реагировал на изменение функционального состояния пищевого центра. Именно за счет разнонаправленного ответа со стороны исследуемых гормонов общий уровень содержания исследуемых гормонов при переходе в голодное состояние, в целом, оставался неизменным ( $3766.6 \pm 353.2$  и  $3257.3 \pm 361.4$  нмоль/л,  $p \gg 0.05$ )

*Информационная нагрузка.* В отличие от состояния голода, пищедобывательная мотивация внесла менее существенные изменения в гормональный рисунок как интактных так и НРС-мышей. Однако, если в контроле чувствительность в отношении информационной нагрузки проявили грелин, T4 и тестостерон, то у НРС – грелин, лептин нейропептид Y и T4. Причем, если в контроле гормоны реагировали однонаправлено – снижением своего содержания, то у НРС-мышей реакция гормонов оказалась разнонаправленной: резкое снижение содержания грелина, лептина и T4 сочеталось с повышением уровня нейропептида Y (табл.2.2). Характерно, что в ситуации обучения T3 и стероидные гормоны оставались на уровне, характерном для голодного состояния. При этом коэффициент лептин/грелин увеличился относительно голода с уровня  $0.83 \pm 0.07$  до значений  $1.31 \pm 0.14$  ( $p < 0.05$ ), что составило 36 % от соответствующего уровня в контроле.

Как показал более подробный анализ, если в контроле наибольшую реакцию в отношении обучения проявил тестостерон, то у НРС-мышей она полностью утрачивалась как в отношении метаболического смещения, так и пищедобывательной мотивации. Вместо этого наибольший ответ демонстрировал нейропептид Y, уровень которого превысил соответствующие показатели для контроля более чем в 4 раза (табл. 2.2, рис. 2.3).

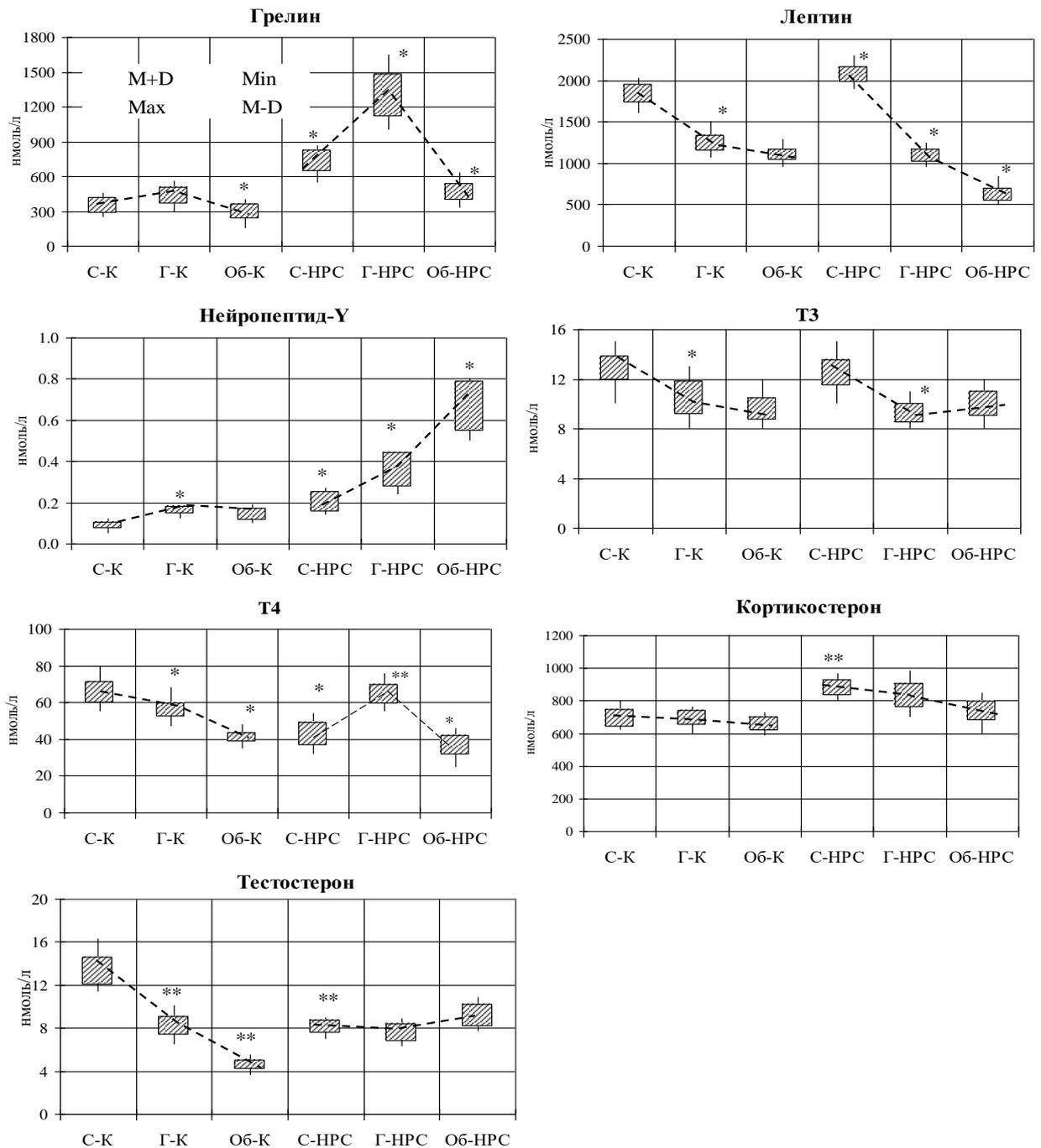


Рис. 2.4. Влияние гиппокампэктомии на характер ответа в ряду напряженности сытость-голод-обучение.

По горизонтали – напряженность функционального состояния, по вертикали значения содержания гормонов; С – сытость, Г – голод, Об – обучение: К – контрольные животные, НРС – оперированные; в заштрихованная область  $M \pm D$ ; - вертикальные линии – максимальные и минимальные значения в группе.

В случае гиппокампэктомии сохранялись выделенные в контроле закономерности: большинство гормонов – грелин, лептин, Т3, и кортикостерон – сохраняли закономерность ответа, соответствующую интактным мышам (рис.

2.4). В случае грелина и лептина выявленные в контроле закономерности носили более выраженный характер.

При этом, тестостерон перешел из категории, реагирующей последовательным снижением в ряду напряженности в категорию нереагирующих, а Т4 попал в категорию гормонов с разнонаправленным ответом.

В целом, гиппокампэктомия внесла изменения и в «весовой порядок» гормонов в составе мультигормонального ансамбля. При сходстве его с контролем в сытости, как метаболические так и когнитивно-обусловленные факторы спровоцировали перестройку «весового порядка» внутри ансамбля. Так, если в контроле во всех состояниях преобладал лептин, то у НРС-мышей в состоянии сытости количественно преобладал лептин, в состоянии голода – грелин, а при обучении – кортикостерон.

Таким образом, в результате гиппокампэктомии произошло изменение базового уровня содержания исследуемых гормонов в сыворотке крови при сохранности общего количественного соотношения, утрата реакции со стороны отдельных гормонов на изменение функционального состояния, и изменения характера ответа некоторых гормонов в ряду напряженности сытость-голод-информационная нагрузка.

### РАЗДЕЛ 3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ В СОСТАВЕ МУЛЬТИГОРМОНАЛЬНОГО АНСАМБЛЯ

В рамках исследования совокупности гормонов различной природы представляло интерес оценить функциональные связи внутри мультигормонального ансамбля. Благодаря кластерному анализу удалось установить, что в контроле независимо от функционального состояния во всех трех случаях: при сытости, голоде, обучении – обнаруживался сцепленный кластер, включающий лептин, стероидные и тиреоидные гормоны, который мы обозначили как синергетический  $\alpha$ -кластер в соответствии с энергетической гипотезой Коломеец и др. (2004). Интересно отметить, что в выделенном кластере исследуемые гормоны образовывали смежную сцепленность: когда расстояние объединения гормонов внутри группы сходной природы превышало таковое для расстояния объединения гормонов разной природы. Так, в  $\alpha$ -кластере наиболее сцепленными по показателю евклидоваго расстояния (EP) оказались лептин и Т4

( $p < 0.05$ ), промежуточное положение заняли ТЗ и кортикостерон ( $p < 0.05$ ), наиболее слабые связи внутри  $\alpha$ -кластера были характерны для стероидных гормонов (рис. 2.5). В сытом состоянии коэффициент корреляции для лептина и Т4 составил  $r = 0.75$ , ( $p < 0.05$ ), для кортикостерона и ТЗ  $r = 0.51$ , ( $p < 0.05$ ). В то же время значения ER для грелина и нейропептида Y (NPY) в сочетании с коэффициентом корреляции ( $r = 0.75$ ,  $r = 0.75$  соответственно,  $p < 0.05$ ) указывали на их функциональную независимость от  $\alpha$ -кластера.

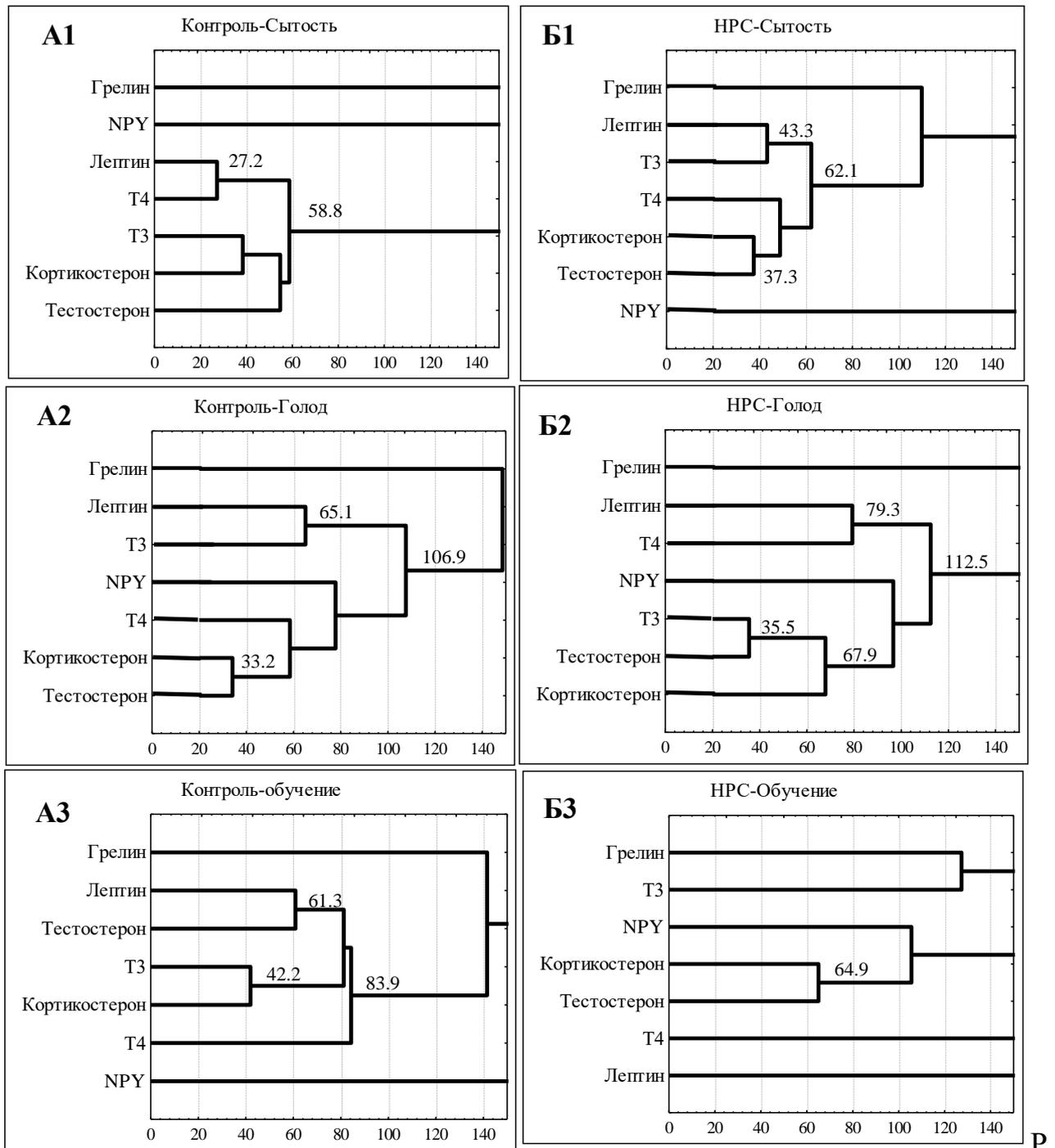
При смещении метаболического состояния исходный кластер пополнился гормоном NPY, который оказался с ним синергетически (или по крайней мере пермиссивно) сцепленным, поскольку его расстояние объединения было меньше такового для тиреоидных гормонов внутри  $\alpha$ -кластера. При этом наблюдалась высокая отрицательная корреляция между ранее независимыми грелином и NPY ( $r = -0.81$ ,  $p < 0.05$ ), что могло указывать на антагонистический характер их взаимоотношений в исследуемом ансамбле. В случае метаболического сдвига обнаружился феномен декомпактизации  $\alpha$ -кластера, что отразилось в увеличении расстояния объединения как в целом для кластера, так и для отдельных его компонент, а также снижении корреляции между гормонами (рис. 2.5). Примечательно, что в этом состоянии самая тесная связь была обнаружена для стероидных гормонов – кортикостерона и тестостерона ( $r = 0.64$ ,  $p < 0.05$ ). При этом исходная положительная корреляция между кортикостероном и ТЗ инвертировалась в отрицательную ( $p < 0.05$ ) (рис. 2.5). Это могло означать смену характера отношений в мультигормональном ансамбле с синергитического (пермиссивного) на антагонистический.

Обращает на себя внимание, что состояние пищедобывательной мотивации внесло определенные изменения в иерархическую структуру мультигормонального ансамбля. NPY вышел из состава  $\alpha$ -кластера и одновременно утратил антагонизм в отношении грелина ( $r = -0.28$ ,  $p > 0.05$ ), приобретя отрицательную корреляцию в отношении ТЗ ( $r = -0.85$ ,  $p < 0.05$ ). Примечательно, что в состоянии организованного организация  $\alpha$ -кластера оказалась сходной с состоянием сытости (рис. 2.5). Кроме того произошла

реорганизация во внутренних связях  $\alpha$ -кластера: наименьшее расстояние объединения соответствовало ТЗ и кортикостерону (42.2), расстояние лептина и тестостерона снизилось и составило 61.4 ( $r = 0.69$ ,  $p < 0.05$ ).

При разрушении гиппокампа в отсутствии метаболических сдвигов (сытость) принципиальная архитектура исследуемого мультигормонального ансамбля сохранялась (рис. 2.5). При этом взаимоотношения внутри имели ряд особенностей.. Если в контроле НPY имел слабую связь с другими гормонами, то у НРС-мышей проявилась его отрицательная корреляция с лептином и ТЗ ( $r = -0.66$  и  $0.68$  соответственно,  $p < 0.05$ ). При этом перестроились связи внутри  $\alpha$ -кластера: наименьшее расстояние объединения соответствовало стероидным гормонам, лептин был сцеплен не с Т4 как в контроле а с ТЗ ( $r = 0.60$ ,  $p < 0.05$ ) (рис. 2.5).

Гиппокампэктомия не повлияла на перестройку архитектуры мультигормонального ансамбля в голодном состоянии. НPY войдя в состав  $\alpha$ -кластера, проявил отрицательную корреляцию с лептином и ТЗ ( $r = -0.81$ ,  $p < 0.05$ ). Признаки декомпактезации  $\alpha$ -кластера, характерные для голодного состояния интактных мышей, проявлялись в виде увеличения расстояния объединения (рис. 2.5).



ис. 2.5. Структурно-функциональная организация мультигормонального ансамбля в зависимости.

По горизонтали: евклидово расстояние объединения (% отклонения от медианы). По вертикали – соответствующие гормоны; А – контроль, Б – гиппокампэктомированные; 1 – сытость, 2 – голод, 3 – обучение.

Серьезные изменения в характере кластеризации, обусловленные гиппокампэктомией, обнаружались только в случае пицедобывательной

мотивации. Если в контроле архитектура гормонального ансамбля возвращалась к характерной для состояния сытости, то в случае операции за исключением стероидного кластера – тестостерона и кортикостерона ( $r = 0.61$ ,  $p < 0.05$ ) изучаемые гормоны демонстрировали выраженную дезорганизацию функциональных связей внутри ансамбля.

Таким образом, кластерный анализ показал, что если в контроле исследуемый мультигормональный ансамбль характеризовался устойчивыми связями независимо от функционального состояния, то при гиппокампэктомии, степень организованности ансамбля резко ослаблялась под действием когнитивного фактора.

#### РАЗДЕЛ 4. СОПРЯЖЕННОСТЬ АКТИВНОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО АНСАМБЛЯ С ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Как известно, гормоны, выделяемые эндокринными железами непосредственно в кровь, оказывают сложное и многогранное воздействие на организм в целом либо на определённые органы и системы-мишени. Гормоны играют ключевую роль во многих физиологических и биохимических процессах организма, в управлении различными формами инстинктивного поведения, такими как агрессивное, родительское, половое, миграционное и т.д (Балаболкин, 1998). При этом во многих работах активность гуморальных факторов связывают с обеспечением энергетического фона (Ader, Cohen, 1991). В последнее время появилось немало работ о том, что гормоны принимают участие в психоэмоциональных проявлениях и памяти (Carlini et al., 2010; Azad et al., 2003). При этом, как правило, в этих работах не раскрывается на каком уровне высшей нервной деятельности обнаруживается их действие. Возможность отражения познавательной деятельности мышей на различных уровнях ВНД при использовании системно-информационного подхода позволило проанализировать характер сопряженности исследуемого гормонального ансамбля с различными психофизиологическими проявлениями.

*Физиологический уровень.* Полученные в рамках данной работы характеристики исходных генотипических (по определению И.П.Павлова)

нервных процессов – возбуждения и торможения – позволили провести кластерный и корреляционный анализ.

Как оказалось, интактные мыши характеризовались выраженными холерическими признаками, поскольку процесс возбуждения вдвое превосходил торможение (табл. 1.1, Результаты, глава I, раздел 1). Благодаря кластерному анализу выяснилось, что эти процессы по своему проявлению были наиболее близки по интенсивности и подвижности (рис. 2.6), что подтвердилось корреляционным анализом ( $r = 0.82$ ,  $p < 0.05$ ).

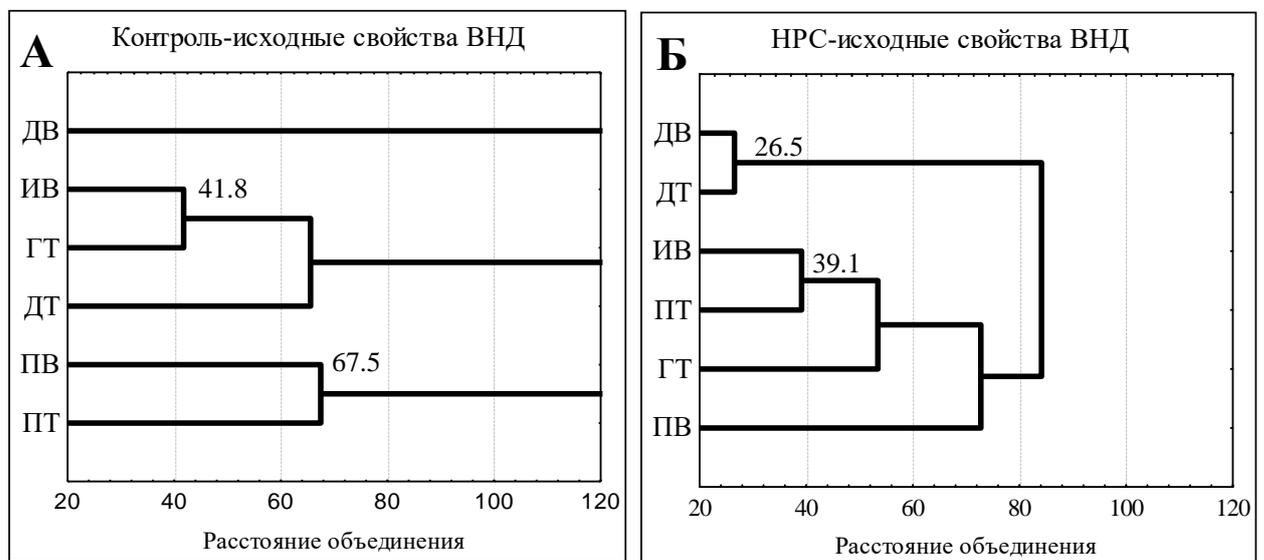


Рис. 2.6. Иерархическая структура внутренних отношений между характеристиками основных нервных процессов (внутриуровневая кластеризация).

По горизонтали – евклидово расстояние, по вертикали: В - возбуждение, Т - торможение, Д – длительность (мин), И - интенсивность, П – подвижность, ГТ – глубина торможения;; кластер 3 ДВ-ДТ. А – интактные мыши, выделенные кластеры - 1) ИВ-ГТ; и 2) ПВ-ПТ, Б – гиппокампэктомированные, выделенные кластеры 1) ДВ-ДТ; 2) ИВ-ГТ, расчет показателей см. в разделе «Методика»

На этапе сформированного пищедобывательного навыка выделенный кластер – ИВ-ГТ – высоко коррелировал с содержанием таких гормонов альфа-кластера, как лептин и кортикостерон (табл. 2.3). Для остальных характеристик основных нервных процессов вовлеченность гормонов в их проявление носила индивидуальный характер. Характеристики второго кластера: подвижность возбуждения (ПВ) испытывала наибольшую близость с тиреоидными (Т3 и Т4)

гормонами, в то время как подвижность торможения (ПТ) со стероидными (и кортикостерон, и тестостерон). Независимая характеристика длительности возбуждения (ДВ) имела положительную корреляцию с NPY и отрицательную с ТЗ, в то время как длительность торможения (ДТ) – отрицательную с грелином и с тестостероном (табл. 2.3). При этом инерционные или амплитудно-частотные характеристики основных нервных процессов (ДВ, ДТ, ИВ, ГТ) испытывали наибольшую близость как с пептидными («быстрыми»), так и с непептидными («медленными») гормонами, а показатели подвижности (ПВ и ПТ) – с несколькими гормонами, но внутри одной «медленной» группы: тиреоидной или стероидной.

Таблица 2.3.

Влияние гиппокампэктомии на корреляцию гормонов и характеристик основных нервных процессов.

		ДВ	ИВ	ПВ	ДТ	ГТ	ПТ
Контроль	Грелин	-0.45	-0.07	0.07	<b>-0.61</b>	0.25	-0.18
	Лептин	-0.56	<b>0.67</b>	-0.45	-0.40	<b>0.58</b>	0.02
	NPY	<b>0.93</b>	-0.48	-0.41	0.37	-0.30	-0.48
	ТЗ	<b>-0.60</b>	0.04	<b>0.64</b>	0.04	-0.21	0.32
	Т4	-0.24	-0.16	<b>0.63</b>	0.29	-0.18	-0.31
	Кортикостерон	-0.32	<b>0.70</b>	-0.02	0.42	<b>0.72</b>	<b>0.58</b>
	Тестостерон	-0.20	<b>0.58</b>	-0.07	<b>-0.74</b>	0.51	<b>-0.57</b>
HPC	Грелин	<b>0.93</b>	-0.37	0.14	<b>0.93</b>	-0.35	-0.20
	Лептин	<b>0.63</b>	-0.41	-0.49	0.47	-0.03	<b>-0.58</b>
	NPY	-0.03	-0.26	<b>-0.66</b>	-0.20	<b>0.58</b>	-0.14
	ТЗ	<b>-0.62</b>	<b>0.81</b>	-0.17	-0.53	-0.19	0.29
	Т4	0.12	<b>-0.60</b>	-0.43	0.29	<b>-0.70</b>	-0.31
	Кортикостерон	0.35	-0.26	-0.37	0.14	-0.17	<b>-0.94</b>
	Тестостерон	-0.13	0.35	<b>-0.67</b>	-0.29	0.38	<b>-0.72</b>

Исходные свойства ВНД: В - возбуждение, Т - торможение, Д – длительность (мин), И - интенсивность, П – подвижность, Г<sub>Т</sub> – глубина торможения; жирным шрифтом показаны значимые корреляция при  $p < 0.05$  по Спирмену. расчет показателей см. в разделе «Методика».

Повреждение дорсального гиппокампа внесло существенные изменения в характеристику основных нервных процессов: исходно присущая мышам исследуемой линии неуравновешенность усиливалась за счет увеличения всех характеристик возбуждения (ДВ, ИВ, УВ, ПВ, табл. 1.2). Как показал кластерный анализ, в результате операции резко усилилась взаимозависимость различных

характеристик основных свойств ВНД, что отобразилось в уменьшении евклидова расстояния для всех без исключения пар характеристик. К кластеру, характерному для контроля (ИВ-ГТ) (рис. 84) присоединился новый высоко сцепленный – ДВ-ДТ (рис. 2.6 Б).

Параллельно с перестройкой выраженности основных нервных процессов изменился характер сопряженности с исследуемым гормональным ансамблем. С появлением нового кластера разрушались старые и возникли новые гуморальные корреляции: ДВ-ДТ – с грелином, лептином и ТЗ, а ИВ-ГТ – с тиреоидными гормонами и НPY (табл. 2.3). Существенные изменения произошли в характере сопряженности подвижности нервных процессов с исследуемыми гормонами. Если в контроле эти характеристики были связаны только с «медленными» гормонами, то при повреждении НРС коррелятивный рисунок включал не только быстрые «быстрые» пептидные гормоны, но и «медленные» стероидные. Так, подвижность возбуждения (ПВ) отрицательно коррелировала с НPY и тестостероном, а подвижность возбуждения – с лептином и тиреоидными гормонами.

*Условнорефлекторный уровень.* Обнаруженная корреляция гормональной активностями с основными нервными процессами указывала на необходимость оценить отражение гормональной активности на уровне завершения условнорефлекторного процесса через такие параметры воспроизведения сформированного навыка, как скорость извлечения, кратковременное удержание и стереотипное повторение (И, КУ, СП).

При анализе процесса воспроизведения у интактных мышей выяснилось, что гормональная активность слабо отображалась на основных показателях процесса воспроизведения, за исключением грелина, который демонстрировал высокую отрицательную корреляцию с процессом извлечения памятного следа (табл. 2.4, показатель И). Необходимо отметить, что у мышей с холерическими признаками лимитирующая трудность при воспроизведения навыка была связана с устойчивостью, т.е. способностью длительно выполнять сформированное решение в пределах опыта. Обращает на себя внимание, что только в случаях попыток стереотипно воспроизводить более 3-х подряд оптимальных решений

«отзывался» Т4, степень корреляции которого возрастала при увеличении числа таких выполнений (табл. 2.4).

Таблица 2.4.

Влияние гиппокампэктомии на корреляцию гормонов и параметров воспроизведения памятного следа в состоянии пищедобывательной мотивации.

		<b>И</b>	<b>КУ</b>	<b>СП(3)</b>	<b>СП(4)</b>	<b>СП(5)</b>	<b>СП(8)</b>
Контроль	Грелин	<b>-0.67</b>	-0.25	-0.14	-0.36	-0.11	0.36
	Лептин	0.23	-0.23	0.27	-0.27	-0.09	-0.16
	НPY	-0.17	0.11	-0.07	0.11	0.22	0.19
	T3	0.13	-0.14	-0.18	0.22	0.00	-0.04
	T4	-0.23	-0.01	0.13	<b>0.60</b>	<b>0.70</b>	<b>0.85</b>
	Кортикостерон	0.53	0.46	0.40	0.35	0.47	0.22
	Тестостерон	0.24	0.25	<b>0.75</b>	0.12	0.25	0.24
HPC	Грелин	-0.14	-0.43	-0.09	0.32	0.32	-
	Лептин	0.49	<b>-0.75</b>	0.03	0.13	0.13	-
	НPY	<b>0.66</b>	<b>-0.66</b>	0.20	-0.12	-0.12	-
	T3	0.17	<b>0.64</b>	0.03	0.29	0.29	-
	T4	0.43	0.49	<b>0.83</b>	<b>0.67</b>	<b>0.67</b>	-
	Кортикостерон	0.37	<b>-0.54</b>	-0.20	-0.20	-0.20	-
	Тестостерон	<b>0.67</b>	-0.46	-0.03	0.07	0.07	-

И – скорость извлечения ассоциации ВхККВых, КУ – кратковременное удержание ВхККВых в оперативном режиме, СП(3-8) – стереотипное повторение по критериям 3,4,5, и 8 подряд. Приведены значения коэффициента корреляции по Спирмену. Жирным шрифтом показаны значимые корреляция при  $p < 0.05$ .

Отличительная особенность обучения гиппокампэктомированных мышей состояла в том, что кратковременное удержание ассоциации ВхККВых в оперативном режиме (КУ) и ее стереотипное повторение (СП) были существенно отставлены от момента его извлечения (И). Животным требовалось гораздо больше, чем контролю, попыток, прежде чем процесс воспроизведения приобретал законченный характер: как только памятный след извлекался (И), он тут же активировался (КУ) и появлялась способность воспроизводить его стереотипно. Однако в отличие от контроля, HPC-мыши испытывали серьезные трудности, связанные с возможностью устойчивого воспроизведения.

Как показал корреляционный анализ, извлечение памятного следа (И) коррелировало с НPY и тестостероном. Наиболее уязвимый этап процесса воспроизведения для HPC-мышей – кратковременное удержание в оперативном

режиме (способностью дважды повторить оптимальный вариант), обнаруживала корреляцию практически со всеми исследуемыми гормонами, наиболее значимо с лептином, NPY, T3 и кортикостероном (табл. 2.4). В отличие от контроля, выполнение уже 3-х вариантов подряд (СПЗ) требовало подключения T4, при этом значения корреляции были максимальны. Причем в случаях большего число выполнений подряд (4 и 5 подряд) уровень корреляции достоверно снижался (табл.2.4).

Таким образом, проведенный анализ свидетельствовал о том, что гормональная активность наиболее четко отражалась в параметрах основных нервных процессов. В отличие от физиологического уровня, сопряженность гуморального и условнорефлекторного уровней зависела от целостности гиппокампа.

#### ОБСУЖДЕНИЕ.

Как известно, множественный эндокринный контроль метаболических процессов в организме животных реализуется с помощью сложно организованных специфических мультигормональных ансамблей, характеризующихся разнообразными формами гормональных взаимодействий — синергических, антагонистических, дублирующих, перmissive, сенсibiliзирующих, субординационных (Балаболкин, 1998). При этом один и тот же гормон может включаться в разные динамические мультигормональные ансамбли и выполнять в каждом из них особую роль — доминирующую, вспомогательную, перmissive и другие.

Отличительная черта нашей работы состояла в гетерогенности изучаемого мультигормонального ансамбля, поскольку в его состав вошли как гормоны пептидной природы грелин, лептин, нейропепти Y гормоны стероидной природы кортикостерон и тестостерон так и гормоны, производные аминокислоты тирозина T3 и T4, отличающиеся по времени и механизму действия, скорости метаболизма (Ткачук, 1983; Upreti, Ruth, 2012; Cui, López, Rahmouni, 2017; Nixon, Bernal, 2017). Как известно, природа гормона тесно связана с временными пределами, в рамках которых гормон оказывает свое действие. Если для пептидных гормонов метаболические эффекты развиваются преимущественно спустя 5-15 минут после начала их взаимодействия с рецепторами, то эффект

стероидных гормонов отставлен и проявляется не раньше, чем через 48 часов (Балаболкин, 1998).

Поскольку степень участия гормона и направленность его действия в функциональном комплексе зависят от общей физиологической ситуации в организме (Lathe, 2001; Chandra, Liddle, 2009; Ahmed, Maher, Naji, 2016), возникает необходимость обратить внимание на особенности функционирования анализируемого мультигормонального ансамбля в трех функциональных состояниях: сытость→голод→обучение.

Основная сложность соотнесения полученных нами результатов с данными литературы заключается, в том, что в большинстве работ оценка влияния гормонов производится по результатам либо их внутрибрюшинного введения (Sandi, Pinelo-Nava, 2007), либо при введении в мозг (Asensio, Muzzin, Rohner-Jeanrenaud, 2004; Frye, Edinger, Sumida 2008). При этом, преимущественно анализируются эффекты введения одного гормонов без учета того, что он может входить в состав различных ансамблей (Mokhtari et. al., 2017).

Проведенные исследования гормонального ансамбля показали определенную устойчивую функциональную картину количественного соотношения гормонов в сыворотке крови. Выявленный «весовой порядок» ансамбля в контроле оказался устойчивым при различных функциональных изменениях пищевого центра, несмотря на разнонаправленные изменения со стороны отдельных гормонов. Наличие сходной закономерности у мышей линии BALB/c (Кондашевская и др. 2013) указывало на типичный характер обнаруженной закономерности.

При этом использование кластерного анализа позволило вскрыть тонкие функциональные связи внутри данного гормонального ансамбля и выявить «ядро» – лептин, тиреоидные и стероидные гормоны – обеспечивавшее эту устойчивость. Неслучайно, что туда вошли гормоны разной природы, отличающиеся по механизму и времени действия (Балаболкин, 1998; Bernal, 2017), но сходные по своим закономерностям ответа в ряду напряженности сытость-голод-обучение. Такой согласованный ответ полностью соответствует гипотезе Атметова (Атметов, Демидова, Целиковская, 2011), согласно которой

адаптация организма к голоданию связана с сопряженным действием таких гормонов как лептин, Т4, Т3 и тестостерона и проявляется в замедлении потери массы тела, снижении расхода энергии, теплообразования и подавления репродуктивной функции (dos Reis-Lunardelli et al., 2007).

При наличии устойчивости  $\alpha$ -кластера и «весового порядка» гормональный ансамбль в контроле реагировал на изменение состояния пищевого гомеостаза. Различный характер ответа нейропептида Y и грелина к метаболическому и когнитивному факторам не совпадают с данными литературы, в которых они рассматриваются преимущественно как синергисты со сходным перmissiveм или дублирующим орексигенным эффектом (Beck, 2006; Fujimiya et al. 2012), а также с представлениями о ведущей орексигенной функции грелина, связанной с его «информирующей» ролью относительно сигнала голода (Carlini 2008, Kanoski Davidson, 2011; Bayliss et al., 2016). Резкое возрастание в крови нейропептида Y, связанное с переходом в голодное состояние, могло быть интерпретировано как отображение увеличения уровня напряженности в соответствии со «стрессовой» гипотезой нейропептида Y (von Horsten et al., 1998; Minor et al. 2008), однако отсутствие ответа со стороны кортикостерона, выявленное в нашей работе, не позволяет согласиться с этим утверждением. Инвертированный характер ответа грелина и нейропептида Y на перевод в голодное состояние, обнаруженный у мышей линии BALB/c (Кондашевская и др., 2013) указывает на то, что характер ответа единичного гормона обусловлен не только особенностями функционального состояния, но и зависит от связей в структуре мультигормонального ансамбля (Балаболкин, 1998). В совокупности эти факты свидетельствуют о низкой продуктивности изучения поведения отдельного гормона в различных функциональных и патологических ситуациях.

Необходимо отметить, что активность гормонального ансамбля отражалась в параметрах условнорефлекторного ответа. Особый интерес в этом отношении представлял для нас грелин, поскольку у интактных мышей это единственный гормон, изменивший уровень своего содержания исключительно в отношении условнорефлекторной ситуации. Вполне возможно, что такой характер ответа

грелина мог быть обусловлен феноменом подкрепления при реализации пищедобывательного поведения (Wellman et al., 2012). Тем не менее, резкое снижение грелина в этой ситуации противоречит гипотезе «усилителя сигнала» между окружающей средой и сигналами о пище и нейроэндокринными цепями управления энергетическим гомеостазом (Tong et al., 2011). Более того, согласованный и однонаправленный характер ответа грелина и лептина в ситуации пищедобывательной мотивации не позволяет нам рассматривать грелин и лептин в качестве антагонистов (Maffei et al., 1995; Frago, Chowen, 2015). Сохранность общего направления изменений по мере увеличения напряженности функционального состояния: сытость-голод-обучение – может являться аргументом в пользу теории их общего модулирующего эффекта на высшие когнитивные процессы, обеспечивающие оптимальные условия функционирования мозговой ткани (Ader & Cohen, 1991; de-Miranda et al., 2016).

Сопоставление эффектов сопряженности гормонального ансамбля с различными уровнями проявления ВНД позволило, с нашей точки зрения, раскрыть природу вовлеченности гуморального ансамбля в эти процессы. Результаты исследования показали, что наиболее тесные функциональные взаимодействия обнаруживались на генотипическом уровне (по И.П.Павлову) в показателях основных нервных процессов и их возбuditельно-тормозных взаимоотношениях. Оказалось, что все без исключения гормоны исследуемого ансамбля проявили причастность к их проявлению. Причем, она носила узко дифференцированный характер: так, например, если длительность возбуждения имела высокие показатели корреляции с НPY и ТЗ, то интенсивность возбуждения – с лептином и стероидными гормонами и т.п.. (см. табл. 2.3).

Вовлеченность гормонального ансамбля в обеспечение реализации результата познавательной деятельности отразилась только в показателях устойчивости воспроизведения памятного следа, свидетельствуя тем самым о причастности гормонального ансамбля к обеспечению возбuditельно-тормозных отношений ЦНС в режиме одновременной индукции. Примечательно, что в этой ситуации ключевую роль играл исключительно Т4.

Гиппокампэктомия внесла серьезные изменения в характер ответа гормонов. Для большинства гормонов повысился не только базовый уровень содержания их в крови, но и амплитуда ответа на изменение функционального состояния.

Несмотря на определенные изменения в функциональной архитектуре гормонального ансамбля, выделенный в контроле  $\alpha$ -кластер оказался сохранным как в состоянии сытости, так и при смещении метаболического состояния. При подключении когнитивного фактора функциональные связи внутри гормонального ансамбля оказались ослабленными, что указывало на дезорганизованность гормонального ансамбля.

Тем не менее, в отсутствие НРС реакция гормонов, как на метаболический, так и на когнитивный фактор сохранялась. При этом менялась реакция отдельных гормонов и их взаимоотношений в ответ на метаболические и когнитивные факторы. Так, например, если у интактных мышей характер взаимоотношений грелина и нейропептида Y мог быть описан как синергический или по крайней мере вспомогательный или дополняющий (Fujimiya et al. 2012), то у НРС-мышей эти отношения носили выраженный антагонистический характер, поскольку нейропептид Y реагировал на мотивационную нагрузку повышением уровня своего содержания, в то время как грелин – снижением. Это согласуется с последними исследованиями, выявившими возможность разнонаправленной модуляции грелином NPY-эргических нейронов гипоталамуса в условиях *in situ* (Hashiguchi et al., 2017).

Анализ эффектов сопряженности гормонального ансамбля с различными уровнями проявления ВНД показал, что гиппокампэктомия не сказалась на влиянии гормонов на характер проявления основных нервных процессов и их возбuditельно-тормозных отношений. Несмотря на изменение корреляционного рисунка, узко дифференцированный характер вовлеченности гормонов в проявление отдельных параметров нервных процессов сохранялся. В то же время операция повлияла на характер вовлеченности гормонов в условнорефлекторный процесс. Участие их, в отличие от контроля, в обеспечении активации памятного

следа (готовность + мобилизация) указывали на трудности, связанные с инициацией процесса воспроизведения, которые были выявлены при условнорефлекторном анализе.

Таким образом, полученные в работе факты свидетельствуют о том, что системно-информационный подход оказался продуктивным с точки зрения изучения механизмов нейрогуморальной интеграции в процессе обучения, позволяющий обнаружить наибольшую точку приложения гормональной активности в исследуемых процессах. Роль НРС может состоять в организации мультигормональной активности за счет влияния на характер и величину ответа отдельных гормонов в рамках конкретного ансамбля, для обеспечения сопряженности нейрогормонального баланса с психо-физиологическими требованиями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В последнее время наметилась тенденция сочетать сложные, подчас трудоемкие и дорогостоящие молекулярно-физиологические методы *анализа* (Paz et al., 2013; Ando et al. 2014; Girardeau, Inema, Buzsáki, 2017) с упрощенными методами *оценки* результатов. Исследователи, отказываясь от сложных проблемных поведенческих ситуаций, предпочитают повышать валидность исследования разнообразием простых тестов – открытое поле, водный тест Морриса, гипонеофагия, приподнятый, крестообразный, U-образный восьми лучевой лабиринт, черно-белый рукав и другие (Deacon et al, 2002). Ярким примером актуальных методических тенденций является порождение всевозможных «коротких модификаций» и без того упрощенных методических схем (Lehman et al., 2009), в связи с чем различные этапы познавательной деятельности описываются как «разные модели». Быстрое получение конечного ответа приводит к тому, что исследователь не имеет возможности наблюдать *динамику* обучения. Именно поэтому простота поведенческой ситуации породила гипотезу о возможности обучения с одной пробы без необходимости свидетельства об аналитико-синтетическом процессе (*one-trial learning*; Salles et al., 2017).

Принципиальная особенность такого подхода, в отличие от системного, состоит в том, что различные проявления ВНД оцениваются в разных ситуациях, в связи с чем корректное сопоставление результатов в целостную картину представляет слишком широкий простор для концептуальных интерпретаций (Никольская, Костенкова, 2004). В предлагаемых задачах, как правило, существует только один адекватный условиям способ решения (поворот в «правильную» сторону в Т-образном лабиринте, нажатие на рычаг), отсутствуют альтернативные маршрутные варианты его выполнения, возможность коррекции ошибок, а сложность экспериментальной среды в реальности практически не оценивается. По мнению Дж.Миллера (Миллер, 1964) во многих случаях уровень сложности не превышает simultaneity восприятия.

В свое время Л.Г. Ворониным (1979) на основе сравнительно-физиологического материала было показано, что в простых ситуациях скорость формирования условнорефлекторного ответа одина у всех животных и не зависит от уровня организации мозга. Именно поэтому им была сформулирована идея о

необходимости привлечения *сложных модельных ситуаций*, системно учитывающих различные стороны проявления ВНД для возможности исследования скрытых внутренних процессов, обуславливающих поведение. Это предложение требовало конкретного методического ответа на вопрос, что есть необходимая и достаточная сложность модельной ситуации.

В рамках отечественной и зарубежной экспериментальной психофизиологии к ответу на этот вопрос подходили по-разному. Так, в отечественной школе добивались сложного поведенческого ответа при использовании методики наращивания, называемой западными исследователями «методом жесткого обуславливания» (Воронин, 1952; Рокотова, 1953) в противовес методике свободного выбора (Торндайк, Уотсон, 1998). При таком экспериментальном подходе фактически экспериментатор выступал «обуславливающим механизмом» познавательного процесса, подавая информацию о структуре задачи по принципу от части к целому, привлекая внимание животного всевозможными подсказками, и тем самым, направляя переход животного от одного действия к другому.

Возможность самостоятельного решения проблемной ситуации впервые была предложена основателем методики свободного выбора Э.Л.Торндайком (1898, цит. по 1998). Однако следует подчеркнуть, что в этом случае под свободным выбором подразумевалась возможность свободного перемещения животного в проблемной ситуации, в противовес павловской модели (Павлов, 1973). В отношении проблемной ситуации существовал только один способ решения задачи, например, правильный порядок воздействия на инструментальные элементы (Напалков, Чичварина, 1966) или посещение кормушек (Бериташвили, 1974). Усложнение проблемной ситуации в рамках этого направления происходило преимущественно путем увеличения топологической сложности среды, например добавлением всевозможных тупиков, как в лабиринтных методиках Лешли (1933), в отсутствии равновозможных вариантов реализации решения.

Отказ от изучения «черного ящика» в рамках бихевиористического учения привел данное направление к кризису, четко обозначившемуся на рубеже 30-50х годов. Поворотным моментом стало учение Э. Толмена (1980, переиздано 2005), Дж.Брунера (Bruner, 1964), Дж.Миллера (1964) Дж. Пиаже (Piaget, 1970) – о необходимости учета «промежуточных переменных» – познавательных и мотивационных факторов, действующих между стимулами и ответной реакцией и

др.. Фактически это ознаменовало зарождение когнитивного подхода, направленного на изучение познавательной деятельности, соединившего в себе широкий круг направлений: психологии, психолингвистики, философии, нейронаук, моделирования искусственного интеллекта, синергетики, семиотики и др. (Мак-Каллок У. С., Питтс, 1956; Kireev et al., 2015; Anastasi, 2017). Базовым постулатом когнитивной науки можно считать утверждение о том, что между сигналами, поступающими извне и наблюдаемым поведением, находится ментальная деятельность, которую можно описать только путем реконструкции «черного ящика» (Bruner, 1989). Фактически, это означало переход от изучения поведения к изучению обуславливающих и реализующих механизмов когнитивной деятельности (Миллер 1964, Хомский, 1972).

Необходимо отметить, что еще в 1878 году И.М.Сеченов высказывал идею о том, что лингвистический подход должен стать инструментом изучения психической деятельности животных и человека, поскольку в центре его внимания находится язык как общий механизм – система знаков, играющая важную роль в репрезентации информации. Именно символьное обозначение стало мощным инструментом первооткрывателя классических генетических законов Грегора Менделя, позволившего на основе внешних признаков (фенотипа) реконструировать обуславливающие его детерминанты – генотип.

Исходя из требования системно-информационного подхода (Никольская, 2010), в нашей работе была использована экспериментальная среда с синтаксической ( $3.6 \cdot 10^2$  простых решений) и семантической (840 простых решений) сложностью, в которой животному предлагалось решить пищедобывательную задачу в условиях свободного выбора (Никольская, Дидык, Серебрякова, 1990). Символьная запись последовательности действий позволила реконструировать события аналитико-синтетического процесса, т.е. процесс распознавания информации о задаче, самоорганизации навыка и его воспроизведения. Благодаря этому, удалось вопреки распространенному мнению (Broadbent, Squire, Clark, 2017) показать, что у интактных и НРС-мышей стратегия образования пищедобывательного поведения в циклической форме – от образования ассоциации к последующему преобразованию ее в решение – оказалась единой. Проявление данного принципа, независимо от уровня организации мозга (Никольская, 2010), индивидуальных особенностей, и функциональных воздействий (Никольская, Костенкова, 2000; Никольская и др. 2007), позволяет рассматривать его в качестве универсального феномена. Тем не

менее, наличие общего принципа не исключало вариативности способов его реализации, зависящей от внутренней генотипической архитектуры процесса (Воронина, Никольская, 1979).

Проведенные исследования показали, что принципиальное отличие состояло в *способе достижения* конечного результата. Если интактные мыши приходили к нему путем выбора оптимального решения из множества возможных в результате аналитико-синтетического процесса, то у НРС-мышей это происходило за счет использования исходно запечатленной ассоциативной последовательности, длина которой подвергалась в процессе угашения укорочению «с конца» до маршрута, удовлетворяющего принципу минимума действия.

Следует отметить, что согласно основным положениям семиотики при образовании проблемной ситуации задача животного состоит в том, чтобы распознать три вида информации: синтаксической о структуре пространства, семантической о структуре задачи и прагматической, связанной с планом поведения (Смирнова, 1990). Такие факты, как четкие признаки рефлекса настороженности до момента снятия неопределенности относительно структуры пространства, распознавание основных звеньев задачи, порождение различных вариантов выполнения, их сравнение и выбор оптимального варианта указывали на то, что процесс обучения в контроле развивался в полном соответствии с положениями семиотики.

В то же время *исходно* высокие показатели вероятности успеха в отсутствие рефлекса настороженности у НРС-мышей, навязчивое воспроизведение запечатленной ассоциированной последовательности действий, отсутствие генерализованного поиска вариантов решения задачи, указывали на то, что в «обход» аналитико-синтетического процесса запечатленная ассоциация приобретала признаки структуры поведения. При этом трудности реализации принципа минимума действий у НРС-мышей, негативные эффекты, связанные с переделкой навыка, свидетельствовали о жесткости образованного поведения, несмотря на условия свободного выбора. Таким образом, в случае гиппокампэктомии многочисленные эффекты, связанные с процессом обучения, имели сходные черты с феноменом импринтинга, описанного Лоренцом (Lorenz, 1937).

В связи с обнаруженными различиями в истории обучения у НРС- и контрольных мышей возникает необходимость соотнести полученные факты с

данными литературы. Исходя из наиболее распространенной классификации типов обучения, предложенной У.Торпом (Thorpe, 1963) и уточненной в более поздних работах (Батуев, 1987; Зорина, Полетаева, Резникова, 1999) противопоставляются две формы обучения: ассоциативная (Павлов, 1973; Конорки, 1970) – однозначное соответствие реакции условному стимулу и когнитивно-обусловленная (Беритов, 1969; Крушинский, 1986; Бернштейн, 1990) – улавливание закономерности между объектами и явлениями внешней среды. Однако, тормозная фаза, формирующаяся в результате аналитико-синтетического процесса в условиях временной задержки подкрепления в классической модели И.П.Павлова (отставленный УР), на наш взгляд, полностью соответствует когнитивному типу обучения (Thorpe, 1963). Примечательно, что в современных исследованиях аналогичная поведенческая модель описывается в терминах когнитивно-обусловленного торможения (Funahashi, Takeda, 2002; Getzmann et al., 2017).

Такие закономерности познавательной деятельности в контроле, как отставленность использования последовательности ВхККВых в качестве решения от момента ее образования, необходимость порождения многообразия различных вариантов прочтения задачи, последующего сравнения и выбора в пользу адекватного варианта, способность воспроизводить навык в измененных пространственных условиях, позволяют нам рассматривать этот сценарий обучения в качестве *когнитивно-обусловленного*. Благодаря дополнительным поведенческим тестам удалось установить, что в результате аналитико-синтетического процесса состоял в преобразовании ситуационно-обусловленного образа пространства (Левин, 2001) в его векторное представление (Бериташвили, 1974), что коррелирует с гипотезой о когнитивной карте (Eichenbaum, Dudchenko, Wood, 1999).

В тоже время такие факты у НРС-мышей, как отсутствие рефлекса настороженности, практически полное исчезновение из поведения пассивных реакций, на фоне повышенной возбудимости ЦНС ассоциирование маршрута в длинную неоднократно повторяющуюся последовательность, способность использовать ее «сходу» в качестве целенаправленного выполнения, позволяют отнести данный тип обучения к *ассоциативно-обусловленному*.

С нашей точки зрения, данный феномен мог быть обусловлен конструктивными особенностями лабиринтной среды. Ее принципиальная особенность состояла в том, что подкрепляемые кормушки лежали в конце

прямого прохода на пути инстинктивной побегки по прямой, а переход между ними также осуществлялся по кратчайшей траектории (см. рис. 2). Все это способствовало быстрой фиксации последовательности ВхКК, которая в нашем случае фактически соответствовала приближению к цели – элементарному УР (Воронин, 1979) в пределах симультанности восприятия (Миллер, 1964). Совокупность полученных фактов дают основание предположить, что обучение НРС-мышей осуществлялось по типу импринтинга (Лоренц, 1937; Серкова и др., 2012), а наличные стимулы выступали в роли направляющих поведения (Левин, 1935, цит. по 2001).

Сходство начальной фазы обучения у интактных и НРС-мышей, а именно, наличие процесса сенситизации, в совокупности с данными литературы позволяют высказать предположение о том, что в основе любого познавательного процесса лежит феномен ассоциации, и в этом смысле, возможно, более корректно говорить не об ассоциативном обучении, а об ассоциативной фазе обучения, как необходимом, но не достаточном условии любого обучения в соответствии с представлениями К.А.Никольской (2010).

При внешнем сходстве конечного результата обучения у контрольных и НРС-мышей мы наблюдали различную историю обучения, как оказалось, конечный результат обучения различался по своим пластическим возможностям. Способность перестраивать сформированный навык (тесты на изменении внутреннего состояния, пространства лабиринта и структуры задачи) свидетельствовали о высокой способности к перестройке сформированного навыка у интактных мышей. В то же время навязчивые однотипные попытки при решении пищедобывательной задачи, трудности угашения ошибок, отказ от переделки навыка НРС-мышей имели сходство со свойствами навыка, сформированного методом жесткого обуславливания (Никольская, Сагимбаева, 1986).

Более того, при достаточной сложности предложенной пищедобывательной задачи мы смогли показать, что облегчение ассоциативных процессов, обусловленное смещением исходных возбuditельно-тормозных характеристик в сторону процесса возбуждения, сочеталось с трудностями при реализации навыка, связанных с неуравновешенностью основных нервных процессов на этапе реализации навыка. Необходимость дополнительных усилий в виде большего количества попыток (навязчивых повторов), неспособность длительное время повторить ассоциативную последовательность при высокой готовности на этапе

обучения, трудности с входением в «идеальный режим воспроизведения», невозможность удержаться в пределах оптимального выполнения более 4-5 раз подряд на этапе стереотипного воспроизведения навыка – свидетельствовали об повышении неустойчивости возбuditельно-тормозных характеристик ВВД, обеспечивающих условнорефлекторный процесс.

Данные, полученные при изучении гормонального ансамбля, с нашей точки зрения, позволяют приблизиться к пониманию сущности изменений основных свойств ВВД, спровоцированных гиппокампэктомией. Оказалось, что вопреки доминирующим представлениям (Davidson, Jarrard 1993), вне зависимости от целостности НРС, изучаемый гормональный ансамбль проявил высокую чувствительность в отношении различных функциональных состояний организма. Исследование сопряженности с уровнями функционирования организма показало, что вне зависимости от целостности гиппокампа, гормональная активность наиболее четко отражалась в параметрах основных нервных процессов.

С помощью кластерного анализа удалось установить особенности структурной организации мультигормонального ансамбля. Если в случае контроля он характеризовался четко выраженной структурой связей, отображающей как метаболическую, так и когнитивную составляющую, то в случае гиппокампэктомии она серьезно нарушалась в условнорефлекторной ситуации. Отсутствие вовлеченности стероидных гормонов в условнорефлекторный процесс в сочетании с усилением ответа отдельных гормонов могло лежать в основе неустойчивости возбuditельно-тормозных проявлений.

По мнению Л.А. Орбели устойчивость функционирования организма в различных состояниях обеспечивается специфическими адаптивными механизмами, требующими затрат энергии (Орбели, 1945). Наличие чувствительности различных классов изучаемых гормонов в отношении условнорефлекторной мотивации важно с точки зрения обеспечения *непрерывности* поддержания необходимого энергетического обеспечения когнитивного процесса. В случае повреждения субстрата ЦНС сужаются возможности *устойчивого* энергетического обеспечения. Неожиданное облегчение процесса воспроизведения в результате дополнительной психонервной стимуляции вне зависимости от провоцирующего фактора (тест на сытость, тест на перегорядку) указывало на то, что наблюдаемые трудности воспроизведения могли быть связаны с энергетическим дефицитом. Феномен

психоэмоциональной редукции в сочетании с пониженной мотивационной активностью, устойчиво наблюдаемые при повреждении НРС как до, так и после обучения, могли быть обусловлены пониженными энергетическими возможностями поврежденного субстрата, определив тем самым ассоциативный путь обучения в условиях редукции оценочной составляющей (Симонов, 1987; Vandercammen, Hofmans, Theuns, 2014)

Открытие в НРС наряду с другими лимбическими структурами рецепторов к огромному количеству гуморальных факторов (Lathe, 2001), наличие систем синтеза и утилизации некоторых гормонов (Hojo et al., 2014), сохранение прижелудочкового положения в эволюционном ряду (Lathe, 2001) породили немало захватывающих гипотез. Наиболее яркой в этом отношении может быть по праву названа гипотеза Т. Дэвидсона (Davidson et al., 2007), согласно которой НРС является компилятором, перекодирующим гуморальные сигналы в адаптивные поведенческие ответы. Основываясь на таких фактах, как нарушение чувствительности к лишению пищи (Davidson, Jarrard 1993,), нарушение инстинктивных и приобретенных форм пищевого поведения (Deacon et al., 2002), увеличение потребления глюкозы, снижение проявления вкусовой аверсии при временной или хронической инактивации НРС (Davidson et al., 2007), было сформулировано предположение о гиппокампе как о нейроэндокринном органе, сканирующем гормональный статус организма и параметры interoцептивных сигналов Lathe (2001) для перевода в поведенческие программы (Davidson & Jarrard 1993, Hsu, Suarez, Kanoski , 2016).

Следует подчеркнуть, что данная концепция строится на следующих допущениях: 1) НРС имеет непосредственное отношение к процессам памяти, т.е. к процессу ассоциирования экстеро-и interoцептивных стимулов и формированию на их основе адаптивных поведенческих программ, 2) НРС критичен для перевода гуморальных сигналов в поведенческие, поскольку пациенты с поражениями НРС не могли правильно определить собственный уровень голода (Corkin, 2002), а НРС-крысы не были способны к формированию адекватного пищевого поведения при смещении внутреннего состояния (Davidson, Jarrard, 1993; Hsu, Suarez, Kanoski , 2016).

Однако данные, полученные в нашей работе, не позволяют полностью принять концепцию Т. Дэвидсона. Прежде всего, с нашей точки зрения, не вполне оправдана опора на положение о том, что НРС имеет непосредственную связь с процессами фиксации и сохранения памятного следа. Как показал анализ

современной литературы, большинство работ, где доказывается причастность НРС к памяти, сделаны на простых, чаще оборонительных моделях, где заключения делались на основании отсутствия реакции замирания, спрямления пути в тесте Морриса, невозможности выработать угашение и др. (Cullen et al., 2017; Cheon, 2017). Временная неустойчивость функции воспроизведения (Коновалов, 1966; Wickelgren, 1975), зависимость ее от психо-эмоционального (Balch, Myers, 1999; Earles JL1 2015) и мотивационного состояния (Симонов, 1987), а также от уровня бодрствования, выявленное на основании патолого-анатомического материала при синдроме Корсакова (Gamper, 1928) указывают на то, что в основе ухудшения воспроизведения могут лежать *неспецифические дефекты*, обусловленные любой психической деятельностью мозга.

Такие полученные в рамках *сложной проблемной ситуации* факты как сохранность феномена пространственного импринтинга (Серкова и др., 2012), четкие признаки самоорганизации в сложном многоальтернативном лабиринте, способность перестраиваться при изменении условий на фоне психо-эмоциональной уплощенности в отсутствие НРС (Serkova et al., 2016) указывают на то, что НРС не имеет *прямого* отношения к памяти. Наличие чувствительности изучаемого гормонального ансамбля как в отношении «пассивного» голода, так в отношении состояния пищедобывательной мотивации, адекватная перестройка сформированного навыка в тесте на сытость, полученные в нашей работе, позволяют внести определенную коррекцию в идею Т. Девидсона.

Такие факты, как изменение характера сопряженности между обуславливающими и реализующими механизмами, изменение взаимоотношений в исследуемом гормональном ансамбле в результате операции позволяют заключить, что основное участие НРС в познавательной деятельности состоит в обеспечении *нервно-гуморальной сопряженности*, обеспечивающей оптимальные энергетические условия для функционирования основных процессов ВНД.

## ВЫВОДЫ

1. Мыши F1 (C57BL/6 x DBA/2) в норме и при повреждении CA1-CA3 dHPC в условиях свободного выбора смогли распознать проблемную пищедобывательную задачу, сформировать четырехзвенный пищедобывательный навык в циклической форме в многоальтернативной среде, и многократно его воспроизводить в течение опыта.

2. При сохранности стратегии обучения операция принципиально изменила способ достижения конечного результата: если интактные мыши приходили к нему путем выбора оптимального решения в результате аналитико-синтетического процесса, то оперированные мыши – за счет запечатления исходной ассоциации без осуществления процесса выбора из равновозможных вариантов решения задачи.

3. Повреждение дорсального гиппокампа привело к усилению неуравновешенности исходных нервных процессов в сторону преобладания возбуждения, повысило ассоциативные возможности ЦНС, неустойчивость и инертность условнорефлекторного ответа – переход из неорганизованного поведения в организованное на этапе реализации навыка.

4. Гиппокампэктомия сопровождалась психоэмоциональной «уплощенностью» – сужением числа пассивных и активных классов реакций и их частоты вне зависимости от того, на каком этапе обучения производилась операция.

5. Повреждение дорсального гиппокампа привело к повышению базового уровня содержания гормонов в сыворотке крови, повлияло на архитектуру связей внутри мультигормонального ансамбля и характер ответа гормонов в ряду сытость-голод-пищевая мотивация.

6. Вне зависимости от целостности гиппокампа гормональный ансамбль из всех исследованных уровней функционирования ВНД наиболее четко коррелировал с характеристиками основных нервных процессов – возбуждения и торможения.

7. Полученные факты позволяют высказать гипотезу о том, что основная роль гиппокампа в познавательной деятельности состоит в обеспечении нервно-гуморальной сопряженности, обеспечивающей оптимальные энергетические условия для функционирования основных процессов высшей нервной деятельности.

## СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Влияние лептина на регуляцию массы тела. // Сердечная недостаточность. 2001.Т. 3. С.135–136.
2. Арбиб М. Метафорический мозг. // М.: Едиториал УРСС. 2010. 304 с.
3. Аристотель. О памяти и припоминании. // Пер. С. В. Месяц. Космос и душа. М., 2005. С. 407—419.
4. Асратян Э.А. Тонические условные рефлексы как форма целостной деятельности мозга. // Журн. высш. нервн. деят., 1963, Т.15 ( 5), С.718–788.
5. Балаболкин М.И. Эндокринология. // Москва. Изд-во: «Универсум паблишинг», 1998, 582 с.
6. Барс Б., Гейдж Н. Мозг, познание, разум: введение в когнитивные нейронауки : в 2 ч. Ч. 1 // М. : Изд-во БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014. — 544 с. под ред.; пер. с англ. под ред. проф. В. В. Шульговского.
7. Батуев А. С. Предисловие редактора//Физиология поведения: Нейробиологические закономерности. Руководство по физиологии. Л.: Наука, 1987. С. 3—8.
8. Бериташвили И.С. Память позвоночных животных. //М.: Наука, 1974, 212 с.
9. Беритов И.С. Структура и функции коры большого мозга. М: Наука, 1969., 532 с.
10. Бернштейн Н. А. Очерки о физиологии движений и физиологии активности. — Москва: «Наука», 1990. 496 с.
11. Бехтерев. В. М. Избранные произведения. М., Медгиз. 1954 .527с.
12. Быков К.М. Избранные произведения. // М. Гос. Изд-во Мед.

Лит. 1953. 390 с.

13. Вацуро Э. Г. Исследование высшей нервной деятельности антропоида (шимпанзе). М.: Изд-во АМН СССР, 1948. 333 с.

14. Виноградова О.С. Гиппокамп и ориентировочный рефлекс // В Сб. Нейронные механизмы ориентировочного рефлекса. Изд-во МГУ, 1970., с. 183-194.

15. Виноградова О.С. Гиппокамп и память.. // М.: Изд-во "Наука", 1975. 239 с.

16. Виноградова О.С., Дудаева К.И. О компораторной функции гиппокампа // Доклады АН СССР. 1972. Т. 202 (2), С. 486–489.

17. Воронин Л.Г. Анализ и синтез сложных раздражителей у высших животных. Л.: Медгиз., 1952. 200 с.

18. Воронин Л.Г. Высшая нервная деятельность человека и животных: Сравнительно- физиологические аспекты: Избранные труды / М., Наука, 1990., 256 с.

19. Воронин Л.Г. Физиология высшей нервной деятельности: Учебное пособие для биол. спец. ун-тов. // М. Высшая школа. 1979. 312 с.

20. Воронин Л.Г., Бондарь А.Т., Громыко Н.М., Журавлев Г.И., Коновалов В.Ф., Сериков И.С. и Федотчев А.И. Некоторые данные о соотношении следов возбуждения и кратковременной памяти. — В кн.: Функциональное значение электрических процессов головного мозга. М. 1977., с. 256—268.

21. Воронин Л.Г., Коновалов В.Ф., Журавлев Г. И., Сериков И.С. , Федотчев А.И.: Экспериментальный анализ некоторых факторов, влияющих на воспроизведение запечатленной информации. // Вопросы психологии. 1980. №3 с.124-129.

22. Воронин Л.Г., Никольская К.А. О структурной организации памяти. // В кн.: Гагрские беседы, 1979. Тбилиси, Т.7, С. 345-357.

23. Воронин Л.Г., Семенова Т.П. Динамика формирования цепи двигательных условных рефлексов у белых крыс после повреждения

гиппокампа. // Ж. высш. Нервн. Деят., 1968., Т. 18., С 574 – 581.

24. Воронин Л.Г., Никольская К.А. О структурной организации памяти. В кн.: Гагрские беседы, 1979, Тбилиси, Т.7, С. 345-357.

25. Голанд Р.Я. О расстройствах памяти. // Л: Биомедгиз (Ленинградское отделение) 1935; с. 134.

26. Голибродо В.А., Перепелкина О.В., Лильп И.Г., Полетаева И.И. // Поведение мышей, селектированных на когнитивный признак, в тесте на гипонеофагию. // Журн. Высш. Нервн. Деят., 2014. № 6, с. 639-645

27. Данилова Н.Н. Функциональные состояния: механизмы и диагностика. // М.: МГУ. 1985. 287 с.

28. Ещенко О.В., Шпинькова В.Н, Никольская К.А., Костенкова В.Н. Рефлекс осторожности как ограничитель скорости когнитивного процесса. // Успехи совр. биол., 1999. Т. 119, №3. С. 303-310

29. Зорин А.В., Зорин В.А., Пройдакова Е.В., Федоткин М.А. Введение в общие цепи Маркова. Учебно-методическое пособие. Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет, 2013., 51 с.

30. Зорина З.А., Полетаева И.И., Резникова Ж.И Основы этологии и генетики поведения. Изд-во МГУ, Москва, 1999. 323 с.

31. Келер В. Исследования интеллекта человекообразных обезьян. М.: 1998.ООО «Изд-во АСТ-ЛТД.

32. Коломеец Н.С. Межклеточные взаимодействия в мозге человека при шизофрении. // Дисс. На звание доктора биол. Наук. Москва. 2010. 342 с.

33. Кондашевская М.В., Мхитаров В.А., Никольская К.А., Серкова В.В., Диатроптов М.Е. Характеристика уровня гормонов и морфофункционального состояния коркового вещества надпочечников при пищевой депривации и когнитивном напряжении у мышей BALB/C. // Фундаментальные исследования., 2013., № 10, с. 776-780.

34. Коновалов В. Ф. Роль следовых процессов в головном мозге при формировании условных реакций у человека на раздражители разной

модальности: Автореф. канд. Дис . — М., 1966.

35. Конорский Ю. Интегративная деятельность мозга. М.: Мир, 1970. 420 с.

36. Корсаков С.С. Болезненные расстройства памяти и их диагностика : Из курса общей диагностики душевных болезней // – Москва. Ф.И. Анский, 1890. – 85 с.

37. Котляр Б.И., Тимофеева Н.О., Зубова О.Б. Участие структур гиппокампа в ориентировочном рефлексе. // Журн. Высш. Нервн. Деят., 1972. Т. 22(2). С. 589–598.

38. Крушинская Н. Л. Некоторые сложные пищевые формы поведения кедровок после удаления у них старой коры//Журн. эволюц. биохим. и физиол. 1966. Т. 2. № 6. С. 563–568.

39. Крушинский Л. В. Биологические основы рассудочной деятельности: Эволюционные и физиолого-генетические аспекты поведения. — второе издание. Москва: Издательство МГУ, 1986. 270 с.

40. Крюков В.И. (Игумен Феофан). Модель внимания и памяти, основанная на принципе доминанты. Часть II. Попытка примирения конкурирующих теорий долговременной памяти. // М. Современные проблемы Нейроинформатики. 2006. С. 4–63.

41. Крюков В.И. Модель внимания и памяти, основанная на компараторной функции гиппокампа. // Журн. Высш. Нервн. Деят., 2004. Т. 54 (1). С. 11–31.

42. Крюков В.И. Роль гиппокампа в долговременной памяти: системно-динамический подход. // Журн. Высш. Нервн. Деят., 2007, Т.7, № 3, с. 261–278.

43. Кузнецов О.П. Голографические модели обработки информации в нейронных сетях // Доклады Академии Наук, 1992 б т. 324 (3), с. 35-42.

44. Лакин Г.Ф. Биометрия. // 1990, М.: ВысшаяШкола.

45. Левин К. Динамическая психология: Избранные труды / Под

общ. ред. Д. А. Леонтьева и Е. Ю. Патяевой, М.: Смысл, 2001. 572 с.

46. Летвин Д., Матурана.Х., Питтс У., Мак-Каллок В.С. Теория связи в сенсорных системах Два замечания по поводу зрительной системы лягушки. // М: Мир. 1964. С. 416–432.

47. Лешли К. С. Мозг и интеллект.. М.-Л., Огиз-Соцэкгиз, 1933. 222 с.

48. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2003. 384 с.

49. Майоров В.И. Анализ участия гиппокампа в организации поведения животных // Журн. Высш. Нервн. Деят., 1987. Т.5. С. 880–887.

50. Мак-Каллок У. С., Питтс В. Логическое исчисление идей, относящихся к нервной активности // Автоматы / Под ред. К. Э. Шеннона и Дж. Маккарти. М.: Изд-во иностр. лит., 1956. С. 363—384.

51. Миллер Дж. Магическое число семь, плюс или минус два. О некоторых пределах нашей способности перерабатывать информацию. Инженерная психология. М. Изд-во «Прогресс». 1964. С. 192-225.

52. Напалков А.В., Чичварина Н.А Можно ли моделировать работу мозга? // Монография. Сер. XIV «Радиоэлектроника и связь». М.: Знание. 1966. С. 1–48.

53. Никольская К.А. Системно-информационные аспекты познавательной деятельности позвоночных. // Дисс. Докт. Биол. Наук. М., 2010. 77с.

54. Никольская К.А. Системно-информационный подход к изучению познавательной деятельности животных. Большой практикум по высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. Учебное пособие под ред. Д.В.Евтихина и Б.В.Чернышова. // М. Линор. 2009. 250 с.

55. Никольская К.А. Сравнительная характеристика познавательной деятельности рыб (на примере двух представителей сем. Cyprinidae). // Вопросы ихтиологии. 1997ю Т. 37. № 4. С. 524-531.

56. Никольская К.А., Воронин Л.Г., Сагимбаева Ш.К.

Физиологический анализ навыка, выработанного у белых крыс в лабиринте. // ДАН СССР. 1974. Т.217 (5). С. 1225-1228.

57. Никольская К.А., Дидык Л.А., Серебрякова Е.Р. Структура внешней среды как системообразующий фактор условнорефлекторного процесса. // Сравнительная физиология высш. нервн. деят. человека и животных. 1990. М. Изд-во Наука. С. 69-90.

58. Никольская К.А., Кондашевская М.В., Еремина Л.В. Индивидуальная чувствительность крыс Вистар к действию пиррацетама. // Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 2007. Т. 93. №11. С. 1308-1318.

59. Никольская К.А., Костенкова В.Н. Влияние 10-ти минутной клинической смерти на сохранность памятного следа у крыс. // Бюлл. эксп. биол. и медицины. 2000. приложение 2. с. 14-17.

60. Никольская К.А., Костенкова В.Н. Сравнительная характеристика психо-эмоциональных проявлений у беспородных и Вистар крыс. // Журн. Высш. Нервн. Деят. 2004. №5. с. 620—631.

61. Никольская К.А., Савоненко А.В., Осипов А.И., Ещенко О.В., Карась А.Я. Информационная роль инстинкта при организации целенаправленного поведения. // Успехи соврем. Биологии. 1995. Т.115. В.4 с. 390-396.

62. Никольская К.А., Сагимбаева Ш.К. Закономерности интегративной деятельности мозга позвоночных. // Механизмы адаптивного поведения. 1986. Л.: Наука. С.120-130.

63. Никольская К.А., Сагимбаева Ш.К., Фирсов Л.А. Особенности поведения макак резусов в многоальтернативной среде // Журн. Высш. Нервн. Деят. 1988. Т. 38. В. 2. С. 248-256.

64. Никольская К.А., Хоничева Н.М. Особенности обучения крыс в условиях свободного выбора. // Журн. Высш. Нервн. Деят. 1999.Т. 49. В. 3. С. 436-445.

65. Никольская К.А., Шпинькова В.Н., Даведова Е.Л., Сергутина А.В., Герштейн Л.М. Типология познавательной деятельности в

нейрохимических показателях мозга животных. // Электронный научный журнал "Исследовано в России", 2007. Т. 16, № 060207, с. 150-179.

66. Орбели, Л.А. Лекции по вопросам высшей нервной деятельности / АН СССР. - М. ; Л. : Изд-во АН СССР, 1945. 206 с.

67. Павлов И. П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей деятельности (поведения) животных. // М.: Наука, 1973. 661 с.

68. Павлов И. П. Полное собрание сочинений: Т. 3, 1951. 439 с.

69. Пигарева М.Л. Лимбические механизмы переключения: гиппокамп и миндалина. // М. Наука. 1978, с. 150.

70. Платон. Сочинения в четырех томах. Т. 2. // Спб. «Изд-во Олега Абышко» — 2007, 626 с.

71. Преображенская Л.А. Электрическая активность гиппокампа при переходе от болевого подкрепления к пищевому и от пищевого к оборонительному. М. «Наука», 1972., 56 с.

72. Протопопов В.П. Образование моторных навыков у животных по методу «стимул-преграда». // Киев. Избр.труды. 1961. С. 198- 221.

73. Роговин М.С. Философские проблемы теории памяти. // М. : Высшая школа, 1966. – 167 с

74. Рокотова Н. А. О подвижности нервных процессов у антропоидов. // Труды института физиологии им. И. П. Павлова, т. II, изд. АН СССР, М. Л. 1953.

75. Сашков В. А., Сельверова Н. Б. , Моренков Э. Д. , Ермакова И. В. Нейроактивные стероиды в мозге и возрастно-половые особенности поведения и тревожности. // Физиология человека. 2009. Т. 35(5). С. 40–46

76. Серкова В.В., Бережной Д.С., Никольская К.А. Феномен импринтинга в отсутствии гиппокампа. // Вторая Всероссийская конф. «Гиппокамп и память», 2012., Пушкино-на-Оке, С. 55-56.

77. Сеченов И.М. Элементы мысли. // Спб. Изд-во «Питер». 416 с.

78. Симонов П.В. Мотивированный мозг. // — М.: Наука, 1987. — 271 с.

79. Симонов П.В. Эмоциональный мозг. — М.: Наука, 1981. — 215 с.
80. Смирнова Е.Д. Основы логической семантики. М.: Высшая школа. 1990. 144с.
81. Соколов Е.Н. Нервная модель стимула и ориентировочный рефлекс. // Вопросы психологии. 1960. №4. С. 61–72.
82. Соколов Е.Н. Психофизиология научения: Курс лекций. // М., 1997.
83. Тимофеева Н.О. Электрофизиологический анализ участия лимбических структур головного мозга в организации поведения // Дисс... канд. Биол. Наук. М., 1972. 191с.
84. Ткачук В.А. Введение в молекулярную эндокринологию. // М: МГУ, 1983. 256 с.
85. Толмен Э. С. Поведение как молярный феномен. Когнитивные карты у крыс и у человека // История психологии. XX век : хрестоматия для высшей школы под ред. П. Я. Гальперина, А. Н. Ждан. - 6-е изд. М. ; Екатеринбург, 2005. С. 143- 187.
86. Торндайк Э., Уотсон Дж. Б. Бихевиоризм. Принципы обучения, основанные на психологии. Психология как наука о поведении. // М.: АСТ-ЛТД. 1998. 704 с.
87. Ухтомский А. А. Доминанта. Статьи разных лет. 1887–1939. // СПб: Изд-во «Питер». 2002. 448 с
88. Хомский Н. Язык и мышление. Перевод с английского Б.Ю. Городецкого М.: Изд. МГУ, 1972. 123 с.
89. Шеннон К. Работы по теории информации и кибернетике. — М.: Изд. иностр. лит., 2002. 827 с.
90. Ader R.,Cohen N. Conditioning of the immune response. // Netherlands Journal of Medicine. 1991. V. 39. P. 263–273.
91. Adler L.E., Olincy A., Waldo M., Harris J.G., Griffith J, Stevens K., Flach K., Nagamoto H., Bickford P., Leonard S., Freedman R. Schizophrenia,

sensory gating, and nicotinic receptors. // *Schizophr Bull.* 1998. V. 24. P. 189–202.

92. Ahmed S.E., Maher F.T., Naji N.A. Effect of Leptin and Oxidative Stress in the Blood of Obese Individuals. // *Biochem Anal Biochem.* 2016. V. 5., p. 288., doi:10.4172/2161-1009.1000288

93. Ajdžanović V.Z., Filipović B.R., Šošić Jurjević B.T., Milošević V.L.. Testosterone supplementation, glucocorticoid milieu and bone homeostasis in the ageing male. // *Fundam Clin Pharmacol.* 2017. doi: 10.1111/fcp.12277.

94. Al-Amin H.A., Weinberger D.R., Lipska B.K. Exaggerated MK-801-induced motor hyperactivity in rats with the neonatal lesion of the ventral hippocampus. // *Behav Pharmacol.* 2000 V. (3-4). p. 269-78.

95. Alme C.B., Miao C., Jezek K., Treves A., Moser E.I., Moser M.. Place cells in the hippocampus: Eleven maps for eleven rooms. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014. V. 111(52): p. 18428–18435.

96. Alvarez P., Squire L.R. Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1994. V. 91: P. 7041–7045.

97. Alzoubi K.H., Gerges N.Z., Aleisa A.M., Alkadhi K.A. Levothyroxin restores hypothyroidism-induced impairment of hippocampus-dependent learning and memory: Behavioral, electrophysiological, and molecular studies. // *Hippocampus.* 2009. V. 19(1). P. 66–78.

98. Amelchenko E. M., Zworykina S. V., Bezriadnov D. V., Chekhov S. A., Anokhin K. V. Recovery of Impaired Memory and c-fos Gene Expression in Brains of Amnesic Animals in Response to Reminder Stimulation. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2012, V. 153 (5). P. 738–741.

99. Anastasi A. Biology, learning, and evolution of vocality: Biosemiotics of birdsong . // *Cognitive semiotic.* V. 10(1)., p.19 - 40.

100. Ando K., Laborde Q., Lazar A., Godefroy D., Youssef I., Amar M., Pooler A., Potier M., Delatour B., and Duyckaerts C. Inside Alzheimer brain with

CLARITY: senile plaques, neurofibrillary tangles and axons in 3-D. // *Acta Neuropathol.* 2014; V. 128(3). P. 457–459.

101. Apostolova L.G., Dutton R.A., Dinov L.D. et al. Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. // *Arch Neurol* 2006; V 63: P. 693–699.

102. Aronsson M., Fuxe K., Dong Y., Agnati L.F., Okret S., Gustafsson J.A. Localization of glucocorticoid receptor mRNA in the male rat brain by in situ hybridization. // *PNAS.* 1988. V. 85. P. 9331–9335.

103. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Fujimiya M, Katsuura G, Makino S, Fujino MA, Kasuga M. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. // *Neuroendocrinology.* 2001. V. 74(3). P. 143–7.

104. Asensio C., Muzzin P., Rohner-Jeanrenaud F. Role of glucocorticoids in the physiopathology of excessive fat deposition and insulin resistance. // *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004. V.4. P. 45–52.

105. Ashby, W.R. Requisite Variety and its implications for the control of complex systems. // *Cybernetica (Namur).* 1958, V1, № 2., p. 83-99.

106. Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control processes in the psychology of learning and motivation.// II Oxford, England: Academic Press. V 7421 (08). p. 60422–3

107. Azad N., Pitale S., Barnes W.E., Friedman N. Testosterone treatment enhances regional brain perfusion in hypogonadal men. // *J Clin Endocrinol Metab.* 2003. V. 88(7). P. 3064–8.

108. Babu S, Sinha R.A., Mohan V., Rao G., Pal A., Pathak A., Singh M/, Godbole M.M. Effect of hypothyroxinemia on thyroid hormone responsiveness and action during rat postnatal neocortical development. // *Exp Neurol.* 2011. V. 228(1). P. 91–8.

109. Bain J. The many faces of testosterone. // *Clinical Interventions in Aging.* 2007. V. 2(4). P. 567–576.

110. Baitharu I, Deep SN, Jain V, Barhwal K, Malhotra AS, Hota SK,

Prasad D, Ilavazhagan G. Corticosterone synthesis inhibitor metyrapone ameliorates chronic hypobaric hypoxia induced memory impairment in rat. // *Behav Brain Res.* 2012. V. 228(1). P. 53–65.

111. Balch W. R., Myers D. M. Dimensions of mood in mood"dependent memory // *Journal of experimental psychology*, 1999, V. 1. p. 70–83.

112. Banks W.A., Tschöp M., Robinson S.M., Heiman M.L. Extent and direction of ghrelin transport across the blood–brain barrier is determined by its unique primary structure. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002 V. 302(2). P. 822–7.

113. Bannerman D.M., Rawlins J.N.P., McHugh S.B., Deacon R.M.J., Yee B.K, Bast T., Zhang W.N., Pothuizen H.H.J., Feldon J. Regional dissociations within the hippocampus—memory and anxiety. // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2004, V. 28( 3), p. 273-283.

114. Barrett–Connor E., Khan K.T., Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older adult men with diabetes mellitus. // *Am J Epidemiol.* 1990. V. 132. P. 895–901.

115. Bartlett F. C. Remembering; a study in experimental and psychology. // *British Journal of Educational Psychology.* 1933. V 3 (2). p. 187–192.

116. Bayliss J.A., Lemus M.B., Stark R., Santos V.V., Aiysha Thompson, Rees A.D., Galic S., Elsworth J.D., Kemp B.E., Davies J.S., Andrews Z.B. Ghrelin-AMPK Signaling Mediates the Neuroprotective Effects of Calorie Restriction in Parkinson's Disease. // *J Neurosci.* 2016. V. 36(10). p. 3049–3063.

117. Beck B. Neuropeptide Y in normal eating and in genetic and dietary–induced obesity. // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006. V. 361(1471). P. 1159–85.

118. Beck S.M., Locke H.S., Savine A.C., Jimura K., Braver T.S., Primary and secondary rewards differentially modulate neural activity dynamics during working memory. // *PLoS One.* 2010V. 5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009251>

119. Bennet T.L., Gottfried J., Hippocampal theta activity and response

inhibition. // EEG and Clin. Neurophysiol., 1970., V. 29., P. 196-210.

120. Benoit S.C., Davis J.F., Davidson T.L. Learned and cognitive controls of food intake. // Brain Res. 2010. V. 2(1350). P. 71–6.

121. Benoit S.C., Davis J.F., Davidson T.L. The role of Hippocampus in energy homeostasis cognitive function metabolism. // Brain Res. 2010. V. 1350. P. 71–6.

122. Bernal J. Thyroid hormone regulated genes in cerebral cortex development. // J Endocrinol. 2017. V. 232(2):P. 83–97.

123. Bhatia V., Chaudhuri A., Tomar R., Dhindsa S., Ghanim H., Dandona P. Low testosterone and high C–reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetes. // Diabetes Care. 2006. V. 29. P. 1–6.

124. Bingaman E.W., Baeckman L.M., Yracheta J.M., Handa R.J., Gray T.S. Localization of androgen receptor within peptidergic neurons of the rat forebrain. // Brain Research Bulletin. 1994. V. 35. P. 379–382.

125. Blumberg H.P., Fredericks C., Wang F., Kalma J.H.r, Spencer L., Papademetris X., Pittman B., Martin A., Peterson B.S., Fulbright R.K., Krystala J.H. Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. Arch Gen Psychiat 2003. V. 60. P. 1201–1208.

126. Bolhuis J.J., Stewart C.A., Forrest E.M. Retrograde amnesia and memory reactivation in rats with ibotenate lesions to the hippocampus or subiculum. // Q J Exp Psychol B. 1994. V. 47(2). P. 129–50.

127. Brenowitz E.A. Testosterone and brain–derived neurotrophic factor interactions in the avian song control system. // Neuroscience. 2013 V. 239. P. 115–23.

128. Briggs D.I, Andrews Z.B. Metabolic status regulates ghrelin function on energy homeostasis. // Neuroendocrinology. 2011. V. 93(1). P. 48–57.

129. Broadbent N.J., Squire L., Clark R Spatial memory, recognition memory, and the hippocampus. // PNAS., 2017. V.101. № 40., p.14515–14520.

130. Broca P. Sur la circonvolution limbique et la scissure limbique. // Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris. 1877. V. 12(1) . P. 646–657.

131. Bruner J.S. The course of cognitive growth //AP. 1964., V.19., P. 1-15.
132. Burgess N., Maguire E.A., O'Keefe J. The Human Hippocampus and Spatial and Episodic Memory // Cell press. 2002. V. 35 (4). P. 625–641.
133. Buzsáki G. Theta oscillations in the hippocampus // Neuron. 2002. V. 33. P. 325–340.
134. Carlini V.P., Ghersi M., Schiöth H.B., de Barioglio S.R. Ghrelin and memory: differential effects on acquisition and retrieval. // Peptides. 2010. V. 31(6). P. 1190–3.
135. Chan K. H., Jarrard L. E., Davidson T. L. The effects of selective ibotenate lesions of the hippocampus on conditioned inhibition and extinction. // Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience. 2003. V. 3. (2). P. 111–119.
136. Chandra R., Liddle R.A. Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion. // Curr Opin Gastroenterol. 2009. V. 25(5). P. 441–6.
137. Chen C, Kim J.J., Thompson R.F., Tonegawa S. Hippocampal lesions impair contextual fear conditioning in two strains of mice. // Behav Neurosci. 1996. V. 110(5). P. 1177–80.
138. Cheon S. Hippocampus-dependent Task Improves the Cognitive Function after Ovariectomy in Rats. // Osong Public Health Res Perspect. 2017. V. 8(3). P.227–234.
139. Cheung T.H., Cardinal R.N. Hippocampal lesions facilitate instrumental learning with delayed reinforcement but induce impulsive choice in rats. // BMC Neurosci. 2005., V. 6 (36).
140. Choidealbha Á. Ní, Reid V.. The developmental cognitive neuroscience of action: semantics, motor resonance and social processing. // Exp. Brain Res., 2014. V. 232 (6) , p. 1585-1597.
141. Cleary J, Semotuk M, Levine AS. Effects of neuropeptide Y on short-term memory. // Brain Res. 1994. V. 653(1-2). P. 210–4.
142. Clifton P.G., Vickers S.P., Somerville E.M. Little and often: ingestive behaviour patterns following hippocampal lesions in rats. // Behavioral

Neuroscience. 1998. V. 112. P. 502–511.

143. Cohen E., Sereni N., Kaplan O. Weizman A., Kikinzon L., Weiner I., Lubow R.E. The relation between latent inhibition and symptom-types in young schizophrenics. // *Behav Brain Res* 2004. V. 49. P. 113–122.

144. Cohen N., Kehrl H., Berglund B., O'Leary A., Ross G., Seltzer J., Clifford Weisel C. Psychoneuroimmunology. // *Environmental Health Perspectives*. 1997. V. 105 (2). P. 527–529.

145. Cohen NJ, Eichenbaum H, Deacedo BS, Corkin S. Different memory systems underlying acquisition of procedural and declarative knowledge.// *Ann N Y Acad Sci*. 1985. 444: P. 54–71.

146. Corkin S. What's new with the amnesic patient H.M.? // *Nature rev. Neurosci*. 2002.V.3. P. 153–160.

147. Corkin, S. Lasting consequences of bilateral medial temporal lobectomy: Clinical course and experimental findings in H.M. // *Seminars in Neurology*. 1984.V (4), P. 249–259.

148. Cui H., López M., Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance. // *Nature Reviews Endocrinology*. 2017. V. 13., p. 338–351.

149. Cullen P.K., Ferrara N.C., Pullins S.E., Helmstetter F.J.. Context memory formation requires activity-dependent protein degradation in the hippocampus. // *Learn Mem*. 2017 V. 24(11)., p.589-596.

150. Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S., Schmidova K., Wisse B.E., Weigle D.S. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. // *Diabetes*. 2001. V. 50(8). P. 1714–9.

151. Dayhoff, J.E., Gerstein G.L. Favored patterns in spike trains. I. Detection. // *J. Neurophysiol.*, 1983, V. 49. P. 1334-1348.

152. Davey R.A., Morris H.A. Effects of estradiol and dihydrotestosterone on osteoblast gene expression in osteopenic ovariectomized rats. // *J Bone Miner Metab*. 2005. V. 23. P. 212–18.

153. Davidson T.L., Jarrard L.E. A role for hippocampus in the utilization

of hunger signals. // Behavioral and Neural Biology. 1993. V. 59. P. 167–171.

154. Davidson T.L., Kanoski S.E., Schier L.A., Clegg D.J., Benoit S.C. A potential role for the hippocampus in energy intake and body weight regulation. // Curr Opin Pharmacol. 2007. V. 7(6). P. 613–6.

155. de Kloet E.R., Vreugdenhil E., Oitzl M.S., Joels M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. // Endocrine Reviews. 1998. V. 19. P. 269–301.

156. Deacon R.M., Croucher A., Rawlins J.N. Hippocampal cytotoxic lesion effects on species-typical behaviours in mice. // Behav Brain Res. 2002. V. 132(2). P. 203–13.

157. Decressac M., Wright B., David B., Tyers P., Jaber M., Barker R.A., Gaillard A. Exogenous neuropeptide Y promotes in vivo hippocampal neurogenesis. // Hippocampus. 2011. V. 21(3). P. 233–8.

158. de-Miranda A.S., Kuriyama S.N., da-Silva C.S., do-Nascimento M.S., Parente T.E., Paumgarten F.J. Thyroid hormone disruption and cognitive impairment in rats exposed to PBDE during postnatal development. // Reprod Toxicol. 2016., V. 63. p. 114-124.

159. Desai S.A., Rolston J.D., Guo L., and Potter S.M. Improving Impedance of Implantable Microwire Multi-Electrode Arrays by Ultrasonic Electroplating of Durable Platinum Black. // Front Neuroengineering. 2010. V. 3: 5. doi: 10.3389/fneng.2010.00005

160. Diamond D.M., Bennett M.C., Fleshner M., Rose G.M. Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. // Hippocampus. 1992. V. 2. P. 421–430.

161. Dickson S.L., Egecioglu E., Landgren S., Skibicka K.P., Engel J.A., Jerlhag E. The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs. // Mol Cell Endocrinol. 2011. V. 340(1). P. 80–7.

162. Diwadkar, V.A., McNamara, T. P. Viewpoint dependence in scene recognition. // Psychological Science. 1997. V. 8. P. 302–307.

163. dos Reis-Lunardelli E.A., Ramirez M.R., Castro C.C., Coitinho

A.S., Bavaresco C., da Trindade L.S., Perrenoud M.F., Wyse A.T., Sarkis J.J., Izquierdo I. Effects of an acute treatment with L-thyroxine on memory, habituation, danger avoidance, and on Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATPase activity in rat brain. // *Curr Neurovasc Res.* 2007. V. 4(4). P. 259–67.

164. Douglas R.J., Barret T.W., Pribram K.H., Corny M.C. Limbic lesion and error reduction. // *J. Compar. And Physiol. Psychol.*, 1969, V. 68, P. 437-445.

165. Dumont Y., Thakur M., Beck-Sickinge A., Fournier A., Quirion R. Development and characterization of a highly selective neuropeptide Y Y5 receptor agonist radioligand: [125I][hPP1-17, Ala31, Aib32]NPY. // *Br J Pharmacol.* 2003. V. 139(7). P. 1360–1368.

166. Ebbinghaus H. *Memory: A Contribution to Experimental Psychology* // 1885. New York: Dover, 1964. 123 p.

167. Ebbinghaus H. *Urmanuskript "Ueber das Gedächtniß"*. Passau: Passavia Universitätsverlag. 1983 (Original text 1880), 87 p.

168. Eichenbaum H., Dudchenko P., Wood E., Shapiro M., Heikki Tanila H. The Hippocampus, Memory, and Place Cells: Is It Spatial Memory or a Memory Space? // *Neuron.* 1999. V. 23. P. 209–226.

169. Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A.-M., Nordborg, C., Peterson, D.A., and Gage, F.H. Neurogenesis in the adult human hippocampus. // *Nat. Med.* 1998. V. 4. P. 1313–1317.

170. Fanselow M.S., Dong H. Are The Dorsal and Ventral Hippocampus functionally distinct structures? // *Neuron.* Author manuscript; available in PMC .2011. V. 65(1): 7. doi: 10.1016/j.neuron.2009.11.031

171. Far S.A., Banks W.A., Scola M.E., Flood J.F., Morley J.E. Permanent and temporary inactivation of the hippocampus impairs T-maze footshock avoidance acquisition and retention. // *Medical Center Grand Blvd. St. Louis. USA.* 2000. V. 872 (1–2). P. 242–249.

172. Fernández-Lamo I., Montero-Pedrazuela A., Delgado-García J.M., Guadaño-Ferraz A., Gruart A. Effects of thyroid hormone replacement on

associative learning and hippocampal synaptic plasticity in adult hypothyroid rats. // *Eur J Neurosci*. 2009. V. 30(4). P. 679–92.

173. Ferrinia F., Salioa C., Lossia L., Merighi A.. Ghrelin in Central Neurons. // *Current Neuropharmacology*. 2009. V. 7 (1), doi:10.2174/157015909787602779

174. Finsterwald C., Alberini C.M. Stress and glucocorticoid receptor–dependent mechanisms in long–term memory: from adaptive responses to psychopathologies. // *Neurobiol Learn Mem*. 2014. V. 112. P. 17–29..

175. Flood J.F., Baker M.L., Hernandez E.N., Morley J.E. Modulation of memory processing by neuropeptide Y varies with brain injection site. *Brain Res*. 1989. V. 503(1). P. 73–82.

176. Frago L.M., Chowen J.A. Hypothalamic Leptin and Ghrelin Signaling as Targets for Improvement in Metabolic Control. // *Curr Pharm Des*. 2015. V. 21(25). p. 3596-3605.

177. Frankland P. W., Cestari V., Filipkowski R. K., et al. The dorsal hippocampus is essential for context discrimination but not for contextual conditioning. // *Behav. Neuroscience*, 1998.V.112, №. 4., p.863–874

178. Frye C.A., Edinger K., Sumida K. Androgen administration to aged male mice increases anti–anxiety behavior and enhances cognitive performance. // *Neuropsychopharmacology*. 2008. V. 33(5). P. 1049–61.

179. Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, Inui A. Regulation of gastroduodenal motility: acyl ghrelin, des–acyl ghrelin and obestatin and hypothalamic peptides. // *Digestion*. 2012. V. 85(2). P. 90–4.

180. Funahashi S, Takeda K. Information processes in the primate prefrontal cortex in relation to working memory processes.// *Rev Neurosci*. 2002., V. 13(4)., p.313-45

181. Gamper E. Zur Frage der Polioencephalitis der chronischen Alkoholiker. Anatomische Befunde beim chronischem Korsakow und ihre Beziehungen zum klinischen Bild. // *Deutsche Z. Nervenheilkd*. 1928. V. 102., p.122–129.

182. Garland T., Zhao M., Saltzman W. Hormones and the Evolution of Complex Traits: Insights from Artificial Selection on Behavior. // *Integr Comp Biol*. 2016., V. 56(2). P. 207-24
183. Getzmann S, Wascher E, Schneider D. The role of inhibition for working memory processes: ERP evidence from a short-term storage task. // *Psychophysiology*. 2017. doi: 10.1111/psyp.13026.
184. Ghersi M.S., Gabach L.A., Buteler F., Vilcaes A.A., Schiöth H.B., Perez M.F., de Barioglio S.R. Ghrelin increases memory consolidation through hippocampal mechanisms dependent on glutamate release and NR2B-subunits of the NMDA receptor. // *Psychopharmacology (Berl)*. 2015. V. 232(10). P. 1843–57.
185. Girardeau G., Inema I., Buzsáki G. Reactivations of emotional memory in the hippocampus–amygdala system during sleep. // *Nature Neuroscience*. 2017. V. 20., P. 1634–1642.
186. Göbel A. Heldmann M., Göttlich M., Dirk A., Brabant G., F. Münte T. Effect of Mild Thyrotoxicosis on Performance and Brain Activations in a Working Memory Task. // *PLoS One*. 2016. V. 11(8). doi: 10.1371/journal.pone.0161552.
187. Gonçalves J.T., Schafer S.T., Gage F.H. Adult neurogenesis in the hippocampus: from stem cells to behavior. // 2016. V.167 (4), p. 897–914.
188. Gregory A. B. Mechanisms of thyroid hormone action. // *J Clin Invest*. 2012 V. 122(9). p. 3035–3043.
189. Griebel G. Is there a future for neuropeptide receptor ligands in the treatment of anxiety disorders? // *Pharmacol Ther*. 1999. V. 82(1). P. 1–61.
190. Haas H.S., Schauenstein K. Neuroimmunomodulation via limbic structures – the neuroanatomy of psychoimmunology. // *Progress in Neurobiology*. 1997. V. 51. P. 195–222.
191. Halgren E. Mental phenomena induced by stimulation in the limbic system. // *Human Neurobiology*. 1982. V. 1. P. 251–260.
192. Hall R.C., Hall R.C. Abuse of supraphysiologic doses of anabolic

steroids. // *South Med J.* 2005. V. 98. P. 550–5.

193. Harooni H.E., Naghdi N., Sepehri H., Rohani A.H. Intra hippocampal injection of testosterone impaired acquisition, consolidation and retrieval of inhibitory avoidance learning and memory in adult male rats. // *Behav Brain Res.* 2008. V. 188(1). P. 71–7.

194. Harvey J. Leptin regulation of neuronal morphology and hippocampal synaptic function. // *Front Synaptic Neurosci.* 2013. V. 5(3). doi: 10.3389/fnsyn.2013.00003.

195. Hashiguchi H.H., Sheng Z., Routh V., Gerzanich V. Simard J.M., Bryan J. Direct versus indirect actions of ghrelin on hypothalamic NPY neurons. // *PLoS One.* 2017. V. 12(9): e0184261.

196. Hebben N, Corkin S, Eichenbaum H, Shedlack K Diminished ability to interpret and report internal states after bilateral medial temporal resection: case H.M. // *Behavioral Neuroscience.* 1985. V. 99. P. 1031–1039.

197. Henle M. The selected papers of Wolfgang Köhler. // New York: Liveright. 1971. p. 465.

198. Herman J.P., Dolgas C.M., Carlson S.L.. Ventral subiculum regulates hypothalamo-pituitary–adrenocortical and behavioural responses to cognitive stressors. // *Neuroscience,* 1998., V. 86., , p. 449-459.

199. Hogervorst E., Huppert F., Matthews F.E., Brayne C. Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study. // *Psychoneuroendocrinology.* 2008. V. 33(7). P. 1013–22. .

200. Hojo Y., Okamoto M., Kato A., Higo S., Sakai F., Soya H., Yamazaki T. and Kawato S., Neurosteroid Synthesis in Adult Female Rat Hippocampus, Including Androgens and Allopregnanolone. // *Steroids Hormon Sci.* 2014. doi:10.4172/2157-7536.S4-002.

201. Holdstock J.S., Mayes A.R., Cezayirli E., Isaac C.L., Aggleton J.P., Roberts N. A comparison of egocentric and allocentric spatial memory in a patient with selective hippocampal damage. // *Neuropsychologia.,* 2000. V. 38(4). p.410-25.

202. Howell O.W., Doyle K., Goodman J.H., Scharfman H.E., Herzog H., Pringle A., Beck-Sickinger A.G., Gray W.P. Neuropeptide Y stimulates neuronal precursor proliferation in the post-natal and adult dentate gyrus. // *J Neurochem.* 2005. V. 93(3). P. 560–70.

203. Hsu T.M., Suarez A.N., Kanoski S.E.. Ghrelin: A link between memory and ingestive behavior. // *Physiol Behav.* 2016., V. 162. P. 10-17. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.03.039.

204. Hubel D.H., Henson C.O., Rupert A., Galambos R. 'Attention' units in the auditory cortex. // *Science.* 1959. V. 129. P. 1279–1280.

205. Huttenlocher P.R. Evoked and spontaneous activity in single units of medial brain stem during natural sleep and waking. // *J. Neurophysiol.* 1961. V. 24. P. 451–468.

206. Iwasaki Y., Aoki Y., Katahira M., Oiso Y., Saito H. Nongenomic mechanisms of glucocorticoid inhibition of adrenocorticotropin secretion: possible involvement of GTP-binding protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1997. V. 235. P. 295–299.

207. Jacobson L., Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis. // *Endocr Rev.* 1991. V. 12. P. 118–134.

208. Jahagirdar V., McNay E.C. Thyroid hormone's role in regulating brain glucose metabolism and potentially modulating hippocampal cognitive processes. // *Metab Brain Dis.* 2012. V. 27(2). P. 101–111.

209. Jeffery K.J., Gilbert A., Burton S., Strudwick A. Preserved performance in a hippocampal dependent spatial task despite complete place cell remapping. // *Hippocampus.* 2003. V. 13. P. 133– 147.

210. Jerlhag E. Systemic administration of ghrelin induces conditioned place preference and stimulates accumbal dopamine. // *Addict Biol.* 2008. V. 13(3–4). P. 358–63.

211. Jiang H., Li L.J., Wang J., Xie J.X. Ghrelin antagonizes MPTP-induced neurotoxicity to the dopaminergic neurons in mouse substantia

nigra. // *Exp Neurol.* 2008. V. 212. P. 532–7.

212. Joels M. Steroid hormones and excitability in the mammalian brain. // *Frontiers in Neuroendocrinology.* 1997. V. 18. P. 2–48.

213. Jolivalt C.G., Hurford R., Lee C.A., Dumaop W., Rockenstein E., Masliah E. Type 1 diabetes exaggerates features of Alzheimer's disease in APP transgenic mice. // *Exp Neurol.* 2010. V. 223(2). P. 422–31.

214. Jung M.W., Wiener S.I., McNaughton B.L. Comparison of spatial firing characteristics of units in dorsal and ventral hippocampus of the rat. // *J Neurosci.* V. 14, 1994, p. 7347-7356.

215. Kalra S.P., Dube M.G., Pu S., Xu B., Horvath T.L., Kalra P.S. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. // *Endocr Rev.* 1999. V. 20. P. 68–100.

216. Kanoski S.E., Davidson T.L. Western Diet Consumption and Cognitive Impairment: Links to Hippocampal Dysfunction and Obesity. // *Physiol Behav.* 2011. V. 103(1). P. 59–68.

217. Kazdin A.E. *Memory Encyclopedia of Psychology: 8–Volume Set* // Oxford University Press, England, 2000, p. 4128.

218. Kentros C.G., Agnihotri N.T., Streater S, Hawkins R.D., Kandel E.R.. Increased Attention to Spatial Context Increases Both Place Field Stability and Spatial Memory // *Neuron.* 2004. V. 42. P. 283–295.

219. Kerr J.E., Allore R.J., Beck S.G., Handa R.J. Distribution and hormonal regulation of androgen receptor (AR) and AR messenger ribonucleic acid in the rat hippocampus. // *Endocrinology.* 1995. V. 136 P. 3213–3221.

220. Khor E.C., Baldock P. The NPY system and its neural and neuroendocrine regulation of bone. // *Curr Osteoporos Rep.* 2012. V. 10(2). P.160–8.

221. Kim J.J., Fanselow M.S., Modality-specific retrograde amnesia of fear. // *Science.* 1992. V. 256 (5057). P. 675–7.

222. Kimble D.G. Hippocampus and internal inhibition. // *J. Compar. And Physiol. Psychol.*, 1968, V. 70, P. 41- 49.

223. King B.M. Glucocorticoids and hypothalamic obesity. // *Neurosci Biobehav Rev.* 1988. V. 12(1). P. 29–37.
224. King J.A., Burgess N., Hartley T., Vargha-Khadem F., O'Keefe J. Human hippocampus and viewpoint dependence in spatial memory. // *Hippocampus.* 2002. V. 12. P. 811–820.
225. Kirchner W.K. Age differences in short-term retention of rapidly changing information. // *J Exp Psychol.* 1958. V. 55. P. 352–358.
226. Kireev M, Slioussar N, Korotkov AD, Chernigovskaya TV, Medvedev SV. Changes in functional connectivity within the fronto-temporal brain network induced by regular and irregular Russian verb production. // *Front Hum Neurosci.* 2015 V. 9(36). doi: 10.3389/fnhum.2015.00036. eCollection 2015.
227. Klüver H., Bucy P.C. “Psychic blindness” and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. // *American Journal of Physiology.* 1937, V. 119. P. 352–353.
228. Köhler W.. *The mentality of apes* (Repr. ed.). London: Liveright. 1976. 360 p.
229. Kohno D, Nakata M, Maekawa F, Fujiwara K, Maejima Y, Kuramochi M, Shimazaki T, Okano H, Onaka T, Yada T. Leptin suppresses ghrelin-induced activation of neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus via phosphatidylinositol 3-kinase- and phosphodiesterase 3-mediated pathway. // *Endocrinology.* 2007. V. 148(5). P. 2251–63.
230. Kupalov P.S., Khananashvili M.M. Differentiation of spatial conditioned stimuli. // *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova.* 1960. V. 10. P. 305–12.
231. Kvajo M, McKellar H, Arguello PA, Drew LJ, Moore H, MacDermott AB, Karayiorgou M, Gogos JA. A mutation in mouse *Discl1* that models a schizophrenia risk allele leads to specific alterations in neuronal architecture and cognition. // 2008. *Proc Natl Acad Sci V.* 105. P. 7076–7081.
232. Ladouceur C.D. , Schlund M.W., Segreti A. Positive reinforcement

modulates fronto-limbic systems subserving emotional interference in adolescents. // *Behavioural Brain Research*. 2018. V. 338. p. 109–117.

233. Lashley K. The mechanism of vision // *Genet Psychol Monogr*. 1948. V 37 (5), p. 107–66.

234. Lathe R. Hormones and the hippocampus. // *J Endocrinol*. 2001. V. 169(2). P. 205–31.

235. Lebedev I.V., Bezriadnov D.V., Deacon R.M.J, Kuptsov P.A., Malygin V.M., Pleskacheva M.G. The effect of a caudal hippocampus lesion on learning in a Morris water maze in bank voles (*Clethrionomys glareolus*)// *Izvestiia Akademii nauk. Serii biologicheskaja*. 2013. Rossiiskaia akademiia nauk, Izdatel'stva Nauka (Russian Federation), № 2, p. 197-20.

236. Lee I., Hunsaker M.R., Kesner R.P. The Role of Hippocampal Subregions in Detecting Spatial Novelty. // *Behavioral Neuroscience*. 2005. V. 119 (1). P. 145–153.

237. Lehmann, H., Sparks, F. T., Spanswick, S. C., Hadikin, C., McDonald, R. J., & Sutherland R. J. Making context memories independent of the hippocampus. // *Learning & Memory*. 2009., V. 16, p. 417–420.

238. Li X.L., Aou S., Oomura Y., Hori N., Fukunaga K., Hori T. Impairment of long-term potentiation and spatial memory in leptin receptor-deficient rodents. // *Neuroscience*. 2002. V. 113. P. 607–615.

239. Loeb J. *The Mechanistic Conception of Life*. // Chicago: University of Chicago Press, 1912. p. 227.

240. Lorenz K. Der Kumpan in der Umwelt des Vogels // *Journ. Ornithol*. 1935.V. 83 (3). P.289 – 413.

241. Lupien S.J., McEwen B.S. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. // *Brain Research Reviews*. 1997. V. 24. P. 1–27.

242. Maffei M., Halaas J., Ravussin E., Pratley R. E., Lee G. H., Zhang Y., et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. // *Nat. Med*. 1995. V.1. P.1155–

1161.

243. Maniam J, Morris M.J. The link between stress and feeding behaviour. // *Neuropharmacology*. 2012. V. 63(1). P. 97–110.

244. Maren S, Aharonov G, Fanselow MS. Neurotoxic lesions of the dorsal hippocampus and Pavlovian fear conditioning in rats. // *Behavioural Brain Research*. 1997. V. 88(2). p. 261–274.

245. Martí–Carbonell M.A., Garau A., Sala–Roca J., Balada F. Effects of adult dysthyroidism on the morphology of hippocampal granular cells in rats. // *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2012. V. 72(3). P. 230–9.

246. Martins I., Gomes S., Costa R.O., Otvos L., Oliveira C.R., Resende R., Pereira C.M. Leptin and ghrelin prevent hippocampal dysfunction induced by A $\beta$  oligomers. // *Neuroscience*. 2013. V. 241 (25). P. 41–51.

247. Masuda Y., Tanaka T., Inomata N., Ohnuma N., Tanaka S., Itoh Z., Hosoda H., Kojima M., Kangawa K. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. // *Biochem Biophys Res Commun*. V. 276. P. 905–908.

248. Maviel T., Durkin T.P., Menzaghi F., Bontempi B. Sites of neocortical reorganization critical for remote spatial memory. // *Science*. 2004. V. 305. p. 96–99.

249. Meeter, M., & Murre, J.M.J., Consolidation of Long-Term Memory: Evidence and Alternatives. // *Psychol Bull*. 2004 V.130(6). p. 843-57.

250. Metropolis, N., Ulam, S. The Monte Carlo Method. // *Journal of the American Statistical Association*. 1949. V. 44(247). P. 335—341.

251. Mickley G.A., Ferguson J.L., Nemeth T.J., Mulvihill M.A., Alderks C.E. Spontaneous perseverative turning in rats with radiation–induced hippocampal damage. // *Behav Neurosci*. 1989. V. 103(4). P. 722–30.

252. Mietlicki-Baase E.G. Amylin-mediated control of glycemia, energy balance, and cognition. // *Physiol Behav*. 2016 V 162. p. 130–140.

253. Miller B.R., Hen R. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. // *Curr Opin Neurobiol*. 2015 V (0). P. 51–58.

254. Miller G.A. The Magical Number Seven, Plus or Minus Two. // *The*

Psychological Review. 1956. V. 63. P. 81—97.

255. Miller R.R., Matzel L.D. Memory involves far more than 'consolidation' // Nat. Rev. Neurosci. 2000. V. 1 (3). P. 214–216.

256. Milner R.J., Sutcliffe J.G. Gene expression in rat brain. // Nucleic Acids Research 1983. V. 11. P. 5497–5520.

257. Minor R.K., Villarreal J., McGraw M., Percival S.S., Ingram D.K., de Cabo R. Calorie restriction ограничение alters physical performance характеристики but not cognition in two models of altered neuroendocrine signaling. // Behav Brain Res. 2008. V. 189(1). P. 202–11.

258. Moffat S.D., Zonderman A.B., Metter E.J, Blackman M.R., Harman S.M., Resnick S.M. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. // J Clin Endocrinol Metab. 2002.V. 87. P. 5001–7.

259. Moita M.A., Rosis S., Zhou Y., LeDoux J.E., Blair H.T. Putting fear in its place: remapping of hippocampal place cells during fear conditioning. // J Neurosci. 2004. V. 24(31). P. 7015–23.

260. Mokhtari T., Akbari M., Malek F., Kashani IR., Rastegar T., Noorbakhsh F., Ghazi–Khansari M., Attari F., Hassanzadeh G. Improvement of memory and learning by intracerebroventricular microinjection of T3 in rat model of ischemic brain stroke mediated by upregulation of BDNF and GDNF in CA1 hippocampal region. // Daru. 2017. V. 25(1). doi: 10.1186/s40199–017–0169–x.

261. Morris R.G.M., Garrud P., Rawlins J.N.P., O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. // Nature. 1982. V. 297. P. 681 – 683.

262. Morrison C.D., Pistell P.J., Ingram D.K., Johnson W.D., Liu Y., Fernandez–Kim S.O., White C.L., Purpera M.N., Uranga R.M., Bruce–Keller A.J., Keller J.N. High fat diet increases hippocampal oxidative stress and cognitive impairment in aged mice: implications for decreased Nrf2 signaling. // J Neurochem. 2010. V. 114(6). P. 1581–9.

263. Moulton P.R., Harvey J. NMDA receptor subunit composition

determines the polarity of leptin-induced synaptic plasticity. // *Neuropharmacol.* 2011. V. 61. P. 924–936.

264. Muller R. A Quarter of a Century of Place Cells. // *Neuron.* 1996. V. 17 (5). P. 813–822.

265. Mullur R., Liu Y., Brent G.A. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. // *Physiol Rev.* 2014. V. 94(2). P. 355–382.

266. Murre J.M.J., J. Dros. Replication and Analysis of Ebbinghaus' Forgetting Curve. // Published online 2015 Jul 6. doi: 10.1371/journal.pone.0120644

267. Nadel L., Moscovitch M. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1997. V. 7 (2), P. 217–227.

268. Narayanan N.S., Guarnieri D.J., DiLeone R.J. Metabolic hormones, dopamine circuits, and feeding. // *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2010. V. 31. P. 104–112.

269. Narayanan N.S., Guarnieri D.J., DiLeone R.J. Metabolic hormones, dopamine circuits, and feeding. // *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2010. V. 31. P. 104–112.

270. Nelson D.L., Cox M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry.* Fourth Edition. // San Antonio, TX, U.S.A. Freeman. 2008.

271. Nieuwenhuys R., Voogd J., van Huijzen C. *The Human Central Nervous System.* // Germany. Springer Berlin. 2008. p. 967.

272. Nikolskaya K., Berezhnoy D. Imprinting-type memorization of information in adult BALB/c mice. // *Neuroscience and Behavioral Physiology,* 2013., V. 43, № 4, p. 512-518

273. Nikolskaya K.A., Khonicheva N. Spatial learning of amygdalotomized: experimental model 'emotional-cognition interaction'. // *Intern. J. of Psychophysiology.* 1998. V. 30. # 1-2. p. 122-123.

274. Nixon M., Upreti R., Ruth A. 5 $\alpha$ -Reduced glucocorticoids: a story of natural selection. // *Journal of Endocrinology.* 2012. V. 212., p. 111–127.

275. Norihisa Mikami, So-ichiro Fukada, Hiroshi Yamamoto, Kazutake Tsujikawa. Neuronal Derivative Mediators That Regulate Cutaneous Inflammations. // *Critical Review in Immunology*. 2012. V. 32(4). P. 307–320.
276. Nozdrachev A.D., Masliukov P.M. Neuropeptide Y and autonomic nervous system. // *Zh Evol Biokhim Fiziol*. 2011. V. 47(2). P. 05–12.
277. O'Keefe J., Nadel L. *The Hippocampus as a Cognitive Map*. // Oxford, UK: Clarendon Press. 1978. 570 p.
278. O'Malley D., MacDonald N., Mizielinska S., Connolly C. N., Irving A.J., Harvey J. Leptin promotes rapid dynamic changes in hippocampal dendritic morphology. // *Mol Cell Neurosci*. 2007 V. 35(4). P. 559–572.
279. Okamoto M., Hojo Y., Inoue K., Matsui T., Kawato S., McEwen B.S., Soya H. Mild exercise increases dihydrotestosterone in hippocampus providing evidence for androgenic mediation of neurogenesis. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012. V. 109(32). P. 13100–5.
280. O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. // *Brain Res*. 1971. V. 34(1). P. 171–5.
281. Olton, D.S., Becker, J.T., Handelmann, G.E. Hippocampus, space, and memory. // *Behav. Brain Sci*. 1979.V. 2, P. 313–365.
282. Osborne B., Dodek A.B. Disrupted patterns of consummatory behaviour in rats with fornix transections. // *Behavioral and Neural Biology*. 1986. V. 45. P. 212–222.
283. Overton, D.A., State-dependent or "dissociated" learning produced with pentobarbital. // *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. 1964. V. 57(1). P. 3–12.
284. Pantos C, Malliopolou V, Varonos DD, Cokkinos DV. Thyroid hormone and phenotypes of cardioprotection. // *Basic Res Cardiol*. 2004. V. 99(2). P. 101–20.
285. Paoletti A.M., Congia S., Lello S., Tedde D., Orrù M., Pistis M., Pilloni M., Zedda P., Loddo A., Melis G.B. Low androgenization index in elderly

women and elderly men with Alzheimer's disease. // *Neurology*. 2004. V. 62. P. 301–3.

286. Papez J.W. A proposed mechanism of emotion. 1937. // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995. V. 7(1). P. 103–12.

287. Paxinos G., Franklin K. *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*. // Academic Press. 2008. p. 256.

288. Paz J.T., Davidson T.J., Frechette E.S., Delord B., Parada I., Peng K., Deisseroth K., Huguenard J.R. Closed-loop optogenetic control of thalamus as a new tool to interrupt seizures after cortical injury. // *Nat Neurosci*. 2013 V.16(1). p. 64–70.

289. Penfield W. *Memory Mechanisms*. // *AMA Archives of Neurology and Psychiatry*. 1952. V. 67. p. 178–198.

290. Penfield W. *Mystery of the Mind: A Critical Study of Consciousness and the Human Brain* // Princeton, N. J. Princeton University Press, Princeton. 1975. p. 123.

291. Peng W. Dawn on the mice // *Nature Methods*. 2009. V. 6. P. 319. doi:10.1038/nmeth0509–319.

292. Perez–Castillo A., Bernal J., Ferreiro B., Pans T. The early ontogenesis of thyroid hormone receptor in the rat fetus. // *Endocrinology* 1985. V. 117. P. 2457–2461.

293. Piaget, J. *Science of education and the psychology of the child*. New York: Viking. (1970).186 p.

294. Porter R.W. The central nervous system and stress–induced eosinopenia. // *Recent Progress in Hormone Research*. 1953. V.10. P. 1–27.

295. Pothuizen H.H.J., Zhang W.N., Jongen-Relo A.L., Feldon J., Yee B.K. Dissociation of function between the dorsal and ventral hippocampus in spatial learning abilities of the rat: a within-subject, within-task comparison of reference and working spatial memory.// *Eur J Neurosci*, 2004. V. 19., p. 705–712.

296. Pratchayasakul W., Kerdphoo S., Petsophonsakul P., Pongchaidecha

A., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. Effects of high-fat diet on insulin receptor function in rat hippocampus and the level of neuronal corticosterone. // *Life Sci.* 2011. V. 88(13–14). P. 619–27.

297. Pribram K. H. *Languages of the brain* // Englewood Cliffs, NJ: Prentice–Hall; 1971.p.423.

298. Pribram K.H. Some dimensions of remembering: Steps toward a neuropsychological model of memory. // *Macromolecules and Behavior.*, 1972, P. 367-376.

299. Rainecki Ch., Holman P. J., Debiec J., et al. Functional emergence of the hippocampus in context fear learning in infant rats. // *Hippocampus*, 2010. V. 20, № 9., p.1037–1046..

300. Rajmohan V., Mohandas E. The limbic system. // *Indian J Psychiatry.* 2007. V. 49(2). P. 132–139.

301. Reed L, Pangaro L.N., Becker K.L. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Physiology of thyroid gland. 1: Synthesis and release, iodine metabolism, binding and transport. // J.B. Lippincott Co.; Philadelphia: 1995.p. 2161.

302. Reichmann F., Holzer P. Neuropeptide Y: A stressful review. // *Neuropeptides.* 2016 . V. 55. P. 99–109.

303. Risold P.Y., Thompson R.H., Swanson L.W. The structural organization of connections between hypothalamus and cerebral cortex. // *Brain Res Rev.* 1997. V. 24. P. 197–254.

304. Rossi–Arnaud C, Ammassari–Teule M. Modifications of open field and novelty behaviours by hippocampal and amygdaloid lesions in two inbred strains of mice: Lack of strain × lesion interactions. // *Behav Processes.* 1992. V. 27(3). P. 155–64.

305. Rudy J.W., Biedenkapp J.C., O'Reilly R.C. Prefrontal cortex and the organization of recent and remote memories: an alternative view// *Learning and Memory.* 2005. V. 12 (5). p. 445–446.

306. Ryzhavskii B.Y., Zadvornaya O.V., Lebed'ko O.A. Effect of

treatment with testosterone derivatives on morphometric characteristics and free radical oxidation in rat cerebral cortex. // *Bull Exp Biol Med.* 2012. V. 153(6). P. 902–6.

307. Sahgal A, Iversen S.D.. The effects of chlordiazepoxide on a delayed pair comparison task in pigeons. // *Psychopharmacology (Berl).* 1978. V. 59 (1). P. 57–64.

308. Salles A., Krawczyk M., Blake M., Romano A., Boccia M., Ramiro Freudenthal R. Requirement of NF-kappa B Activation in Different Mice Brain Areas during Long-Term Memory Consolidation in Two Contextual One-Trial Tasks with Opposing Valences // *Front Mol Neurosci.* 2017. V. 10: doi: 10.3389/fnmol.2017.00104

309. Samuels M.H. Cognitive function in untreated hypothyroidism and hyperthyroidism. // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008. V. 15(5). P. 429–33.

310. Sandi C., Pinelo–Nava M.T. Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. // *Neural Plast.* 2007. DOI: 10.1155/2007/78970

311. Sashkov V.A., Sel'verova N.B., Morenkov E.D., Ermakova I.V. Level of neuroactive steroids in the brain, and gender–related differences in formation and decrease of conditioned reflex in rats. // *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova.* 2012. V. 98(2). P. 212–20.

312. Schmidt M.V., Liebl C., Sterlemann V., Ganea K., Hartmann J., Harbich D., Alam S., Müller M.B. Neuropeptide Y mediates the initial hypothalamic–pituitary–adrenal response to maternal separation in the neonatal mouse. // *Endocrinol.* 2008. V. 197(2). P. 421–7.

313. Schwartz M. W., Figlewicz D. P., Baskin D. G., Woods S. C., Porte D., Jr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. // *Endocr. Rev.* 1992. V. 13. P. 387–414.

314. Scoville, W. B., & Milner, B.. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1957. V. 12. P. 103–113.
315. Selye H. A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents. // *Nature*. 1936. V. 138. p. 32.
316. Serkova V.V., Nikol'skaya K.A., Eremina L.V. The Hippocampus as an Organizer of Operative Attention. // *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2016. V.46, № 9, P. 997-1004.
317. Serkova V.V., Nikolskaya K.A. Effects of Spatial Imprinting on the Development of the Cognitive Process in Adult Animals. // *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2015., V. 45, № 6, p. 684-692.
318. Shah S.N., Nyby J.G. Ghrelin's quick inhibition of androgen-dependent behaviors of male house mice. // *Horm Behav*. 2010. V. 57(3). P. 291–6.
319. Shah S.N., Nyby J.G. *Horm Behav*. Ghrelin's quick inhibition of androgen-dependent behaviors of male house mice (*Mus musculus*). // *Epub*. 2010. V. 57(3). P. 291–6.
320. Shanley L.J., Irving A.J., Harvey J. Leptin enhances NMDA receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity. // *J. Neurosci*. 2001. V. 21:RC186.
321. Shanley L.J., O'Malley D., Irving A.J., Ashford M.L., Harvey J. Leptin inhibits epileptiform-like activity in rat hippocampal neurones via PI 3-kinase-driven activation of BK channels. // *J. Physiol*. 2002. V. 545. P. 933–944.
322. Shettleworth S.J. Do Animals Have Insight, and What Is Insight Anyway? // *Canadian Journal of Experimental Psychology*. 2012., V. 66, №. 4, p. 217–226.
323. Simpson S.A., Tait J.F., Bush I.E. Secretion of a salt-retaining hormone by the mammalian adrenal cortex. // *Lancet*. 1952. V. .2(5). P.226–228.
324. Skinner B.F. *About Behaviorism*. // New York: Random House, Inc.

1976. 291 p.

325. Skinner B.F. The behavior of organisms. An Experimental Analysis. New York., Appleton-century crofts Inc.1938. p.457.

326. Skucas V.A., Duffy A.M., Harte–Hargrove L., Magagna–Poveda A., Radman T., Chakraborty G., Schroeder C.E., MacLusky N.J., Scharfman H.E. Testosterone depletion in adult male rats increases mossy fiber transmission, LTP, and sprouting in area CA3 of hippocampus. // *J Neurosci*. 2013. V. 33(6). P. 2338–2355.

327. Snyder P.J., Kopperdahl D.L., Stephens–Shields A.J., Ellenberg S.S., Cauley J.A., Ensrud K.E., Lewis C.E., Barrett–Connor E., Schwartz A.V., Lee D.C., Bhasin S., Cunningham G.R., Gill T.M., Matsumoto A.M., Swerdloff R.S., Basaria S., Diem S.J., Wang C., Hou X., Cifelli D., Dougar D., Zeldow B., Bauer D.C., Keaveny T.M. Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. // *JAMA Intern Med*. 2017. Feb 21. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9539.

328. Spalding, K.L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H.B., Bostrom, E., Westerlund, I., Vial, C., Buchholz, B.A., et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. // *Cell*. 2013. V. 153. P. 1219–1227.

329. Spencera S.J., Xub L., Clarke M.A., Lemusa M., Reichenbach A., Geenenb B., Koziczb T., Andrews Z.B.. Ghrelin Regulates the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis and Restricts Anxiety After Acute Stress. // *Biological Psychiatry*. 2012. V.72. (6). P. 457–465.

330. Spritzer M.D., Fox E.C., Larsen G.D., Batson C.G., Wagner B.A., Maher J. Testosterone influences spatial strategy preferences among adult male rats. // *Horm Behav*. 2013. V. 63(5). P. 800–12.

331. Squire, L. R., & Zola-Morgan, S., The Medial Temporal Lobe Memory System. // *Science*, 1991, V. 253, p. 1380 – 1386

332. Steel M., Moss J., Clark K.A., Kearns I.R., Davies C.H., Morris

R.G., Skarnes W.C., Lathe R. Gene-trapping to identify and analyze genes expressed in the mouse hippocampus. // *Hippocampus*. 1998. V. 8. P. 444–457.

333. Steinvorth S., Levine B., Corkin S. Medial temporal lobe structures are needed to re-experience remote autobiographical memories: evidence from H.M. and W.R. // *Neuropsychologia*. 2005. V. 43. P. 479–496.

334. Sutula T. Seizure-Induced Axonal Sprouting: Assessing Connections Between Injury, Local Circuits, and Epileptogenesis. // *Epilepsy Curr*. 2002. V. 2(3): P. 86–91.

335. Szentirmai É Central but not systemic administration of ghrelin induces wakefulness бессонница in mice. // *PLoS One*. 2012. V. 7(7). doi: 10.1371/journal.pone.0041172.

336. Tait J.F., Simpson S.A., Grundy H.M. The effect of adrenal extract on mineral metabolism. // *Lancet*. 1952. V. 1(3). P. 122–124.

337. Tan R.S., Pu S.J. A pilot study on the effects of testosterone in hypogonadal aging male patients with Alzheimer's disease. // *Aging Male*. 2003. V. 6. P. 13–17.

338. Tengstrand B., Carlstrom K., Hafstrom I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis – high frequency of hypogonadism. // *Rheumatology (Oxford)*. 2002. V. 41. P. 285–9.

339. Thomas G. J. Maze retention by rats with hippocampal lesion and with fornixotomies. // *J. Compar. And Physiol. Psychol.*, 1971, V. 75, P. 41- 49.

340. Thorpe, W.H., *Learning and instinct in animals*. London, Methuen 1963. 558 p.

341. Tokizawa K., Onoue Y., Uchida Y., Nagashima K. Ghrelin induces time-dependent modulation of thermoregulation in the cold. // *Chronobiol Int*. 2012. V. 29(6). P. 736–46.

342. Tolman E. C. Habit formation and higher mental processes in animals (англ.) // *Psychological Bulletin*. 1928. V. 25(1). P. 24—53.

343. Tong J., Mannea E., Aimé P., Pfluger P.T., Yi C.X., Castaneda T.R., Davis H.W., Ren X., Pixley S., Benoit S., Julliard K., Woods S.C., Horvath T.L.,

Sleeman M.M., D'Alessio D., Obici S., Frank R., Tschöp M.H. Ghrelin enhances olfactory sensitivity and exploratory sniffing in rodents and humans. // *J Neurosci*. 2011. V. 31(15). P. 5841–6.

344. Traax T., Thompson R. Role of the hippocampus in performance of easy and difficult visual tasks. // *J. Compar. And Physiol. Psychol.*, 1969, V. 69., P. 228-236.

345. Tuvnes F.A., Steffenach H.A., Murison R., Moser M.B., Moser E.I. Selective hippocampal lesions do not increase adrenocortical activity. // *J Neurosci*. 2003. V. 23(10):4345–54.

346. Vandercammen L., Hofmans J., Theuns P. Relating Specific Emotions to Intrinsic Motivation: On the Moderating Role of Positive and Negative Emotion Differentiation. // *PLoS One*. 2014., V. 9(12): e115396.

347. Vinogradova O.S. Hippocampus as comparator: role of the two input and two output systems of the hippocampus in selection and registration of information // *Hippocampus*. 2001. V. 11. P. 578–598.

348. Vinogradova OS. Dynamic classification of responses to sensory stimuli in the neurons of the hippocampus // *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*. 1965., V. 15(3). P. 500-12.

349. Von Horsten S., Exton N.G., Exton N.S., Helfritz F., Nave H., Ballof J., Stalp M., Pabst R. Brain NPY Y1 receptors rapidly mediate the behavioral response to novelty and a compartment-specific modulation of granulocyte function in blood and spleen. // *Brain. Res*. 1998. V. 806. P. 282–286.

350. Vorhees C.V., Williams M.T. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory.// *Nat Protoc*. 2006., V.1(2). p. 848-58.

351. Wahjoepramono E.J., Asih P.R., Aniwiyanti V., Taddei K., Dhaliwal S.S., Fuller S.J., Foster J., Carruthers M., Verdile G., Sohrabi H.R., Martins R.N. The Effects of Testosterone Supplementation on Cognitive Functioning in Older Men. // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016. V. 15(3). P. 337–343.

352. Wang J.Q., Ingenito A.J. Cardiovascular effects of microinjection of

dynorphin-a(1-8) into the hippocampus in conscious, spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats. // *Clinical and Experimental Hypertension* .1994. V. 16. P. 229-243.

353. Watanabe T, Niki H (1985) Hippocampal unit activity and delayed response in the monkey. // *Brain Res.* V. 325. P. 241-254.

354. Wayner M.J., Armstrong D.L., Phelix C.F., Oomura Y. Orexin-A (hypocretin-1) and leptin enhance LTP in the dentate gyrus of rats in vivo. // *Peptides*. 2004. V. 25(6). P. 991-996.

355. Weingartner H, Faillace LA. Alcohol state-dependent learning in man. // *J Nerv Ment Dis.* 1971. V. 153(6). P. 395-406.

356. Wellman J., Clifford P., Rodriguez A., Hughes S., Francesco C., Melotto S., Tessari M., Corsi M., Bifone A., Gozzi A. Brain Reinforcement System Function is Ghrelin Dependent: Studies in the Rat Using Pharmacological fMRI and Intracranial Self-Stimulation. // *Addict Biol.* 2012. V. 17(5). p. 908-919.

357. Wettstein J.G., Earley B., Junien J.L. Central nervous system pharmacology of neuropeptide Y. // *Pharmacol Ther.* 1995. V. 65(3). P. 397-414.

358. Wickelgren W. A. The long and short of memory. In: *Shortterm memory.* // New York a oth., 1975, p. 41-63.

359. Wilde J.M., Blampied N.M. Hippocampal lesion and stimulus generalization in rats. // *Physiol. Behav.*, 1972., V.9., P. 285-293

360. Willingham D.B., Nissen M.J., Bullemer P. On the development of procedural knowledge. // *J Exp Psychol Learn Mem Cogn.* 1989 V.15(6). P. 1047-60.

361. Wiltgen B.J., Sanders M.J., Anagnostaras S.G., Sage J.R., Fanselow M.S. Context fear learning in the absence of the hippocampus. // *J Neurosci.* 2006. V. 26(20). P. 5484-91.

362. Wiltgen B.J., Sanders M.J., Anagnostaras S.G., Sage J.R., Fanselow M.S. Context fear learning in the absence of the hippocampus. // *Journal of Neuroscience.* 2006. V. 26(20). p. 5484-5491.

363. Winner B1, Winkler J2. Adult neurogenesis in neurodegenerative diseases. // Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015 V7(4). doi: 10.1101/cshperspect.a021287.

364. Worley J. The Role of Pleasure Neurobiology and Dopamine in Mental Health Disorders. // J Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2017 V. 55(9), P. 17-21.

365. Wostrack M., Friedrich B., Hammer K., Harmening K., Stankewitz A., Ringel F., Shiban E., Boeckh-Behrens T. Prothmann S., Zimmer C., Meyer B., Förschler A., Ryang Y.M. Hippocampal damage and affective disorders after treatment of cerebral aneurysms. // J Neurol. 2014. V. 261(11)., p.2128-35.

366. Xia C., Zhu L., Shao W., · Mi S., · Du S., · Ye L., · Liu M., · Pang Y., · Nong L., · Jiang C., Zhao H., Qi G. The Effect of Hippocampal Cognitive Impairment and XIAP on Glucose and Lipids Metabolism in Rats. // Cell Physiol Biochem 2016. V. 38. P. 609–618.

367. Yannielli P.C., Molyneux P.C., Harrington M.E., Golombek D.A. Ghrelin effects on the circadian system of mice. // J Neurosci. 2007. V. 27(11). P. 2890–5.

368. Yassaand M.A., Reagh Z.M Competitive trace theory: a role for the hippocampus in contextual interference during retrieval. // Hypothesis and theory article. 2013. V.7. p. 1-13.

369. Zeigarnik, B. Das Behalten erledigter und unerledigter Handlungen. Psychologische Forschung. 1927. V.9. p. 85.

370. Zhu Q., Xiao K., Yu M., Niu M., Li C., Gao Y., Li G.D., Zhou Y. Ghrelin but not nesfatin–1 affects certain forms of learning and memory in both rats and mice. // Brain Res. 2013. V. 6 (1541). P. :42–51.

371. Zots M.A., Ivashkina O. I., Ivanova A.A., and K. V. Anokhin. Formation of Spatial and Nonspatial Memory in Different Condensed Versions of Short-Term Learning in Morris Water Maze. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2014., V. 156., N. 5., p. 541-544.

372. Zukowska–Grojec Z., Karwatowska–Prokopczuk E., Rose, W.,

Rone, J., Movafagh, S., Ji, H., Yeh, Y., Chen, W.T., Kleinman, H.K., Grouzmann, E., Grant, D.S. Neuropeptide Y: a novel angiogenic factor from the sympathetic nerves and endothelium. // *Circ. Res.* 1998. V. 83. P. 187–195.