

УДК 612.821.44 + 612.822 + 612.825

## АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ АНТЕРОЛАТЕРАЛЬНОЙ МОТОРНОЙ КОРЫ В ИНСТРУМЕНТАЛЬНОМ ПИЩЕДОБЫВАТЕЛЬНОМ И АЛКОГОЛЬДОБЫВАТЕЛЬНОМ ПОВЕДЕНИИ

© 2004 г. Ю. И. Александров, Ю. В. Гринченко, Д. Г. Шевченко, В. Н. Мац<sup>1</sup>, С. Лаукка<sup>2</sup>, Р. Г. Аверкин

Лаборатория нейрофизиологических основ психики им. В.Б. Швыркова, Институт психологии РАН, Москва, e-mail: nyualex@psychol.ras.ru

<sup>1</sup> Лаборатория морфологии ЦНС, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва,

<sup>2</sup> Отдел наук о поведении, Университет г. Оулу, Финляндия

Поступила в редакцию 31.12.2002 г.

Принята в печать 11.03.2003 г.

Для изучения взаимодействия нейронных механизмов пищевого поведения и вновь формируемого инструментального алкогольдобывательного поведения в настоящей работе регистрировали активность отдельных нейронов антеролатеральной области моторной коры хронически алкоголизованных кроликов. Взрослых животных обучали пищевого поведения в клетке с двумя кормушками и двумя педалями по углам (пища в кормушке подавалась после нажатия соответствующей педали). После 9 мес. хронической алкоголизации тех же кроликов обучали алкогольдобывательному поведению в той же экспериментальной клетке (вместо пищи в кормушку помещали желатиновые капсулы, заполненные 15%-ным раствором этанола). Результаты анализа нейронной активности свидетельствуют о том, что совокупности нейронов, участвующих в обеспечении пищевого и алкогольдобывательного поведения, перекрываются, но не полностью. Результаты проведенных экспериментов не только помогают понять, как взаимодействуют нейронные механизмы вновь формируемого и ранее сформированного поведения, но и способствуют развитию представлений о сходстве нейронных механизмов долговременной памяти и долгосрочных модификаций нервной системы, имеющих место при повторных приемах аддиктивных веществ.

*Ключевые слова:* нейрон, инструментальное поведение, память, обучение, алкоголь, алкоголизм.

## Activity of Anterolateral Motor Cortex Neurons in Instrumental Food-acquisition and Alcohol-acquisition Behavior

Yu. I. Alexandrov, Yu. V. Grinchenko, D. G. Shevchenko, V. N. Matz, S. Laukka, R. G. Averkin

Laboratory of Neural Basis of Mind, Institute of Psychology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia,

Laboratory of Morphology of the Central Nervous System, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia,

University of Oulu, Department of Behavioral Sciences, Oulu, Finland

Single-unit activity of anterolateral area of motor cortex in rabbits subjected to chronic ethanol treatment was recorded to study inter-connections of neuronal mechanisms of newly formed instrumental alcohol-acquisition behavior (IAB) and previously formed food-acquisition behavior (IFB). Adult animals were trained to perform IFB in experimental cage equipped with two food boxes and two pedals situated in the corners of the cage. Food was presented automatically in a food box after the pressing of an appropriate pedal. Same rabbits after 9 mo. of chronic alcohol treatment were trained to perform IAB in the same experimental cage (gelatin capsules filled with 15% ethanol solution were placed into the food box instead of food). Activity of 121 units of anterolateral area of motor cortex was studied. Each unit discharges were analysed in IAB as well as in IFB. The data obtained testifies that neuronal sets subserving IAB and IFB overlap but not completely. 44 "common" neurons permanently activated in both behaviors and 3 neurons specifically activated in each of behaviors (one in IAB and two in IFB) were found. We consider the formation of IAB as systemogenesis that is related to the consolidation processes: the formation of new neuronal specializations and to the accommodative re-consolidation: modification of early specialized cells ("common"). It is shown in the Discussion that present experiments help us not only understand interconnections of neuronal mechanisms of newly formed IAB and early formed IFB but also provide an additional insight into the nature of similarity between neuronal mechanisms of long-term memory and long-lived modifications resulting from repeated drug exposure.

*Key words:* neuron, behavior, specialization, system, learning, memory, alcohol, alcoholism, consolidation, re-consolidation.

Появление новой потребности связано с формированием поведения, направленного на ее удовлетворение. Моделью для формирования *de novo* потребности у взрослых индивидов может служить потребность в алкоголе. Известно, что после хронической алкоголизации животных эта потребность может удовлетворяться у них при инструментальном алкогольдобывательном поведении (АП). Были выдвинуты предположения о том, что “физиологический субстрат алкогольной мотивации”, опосредующий АП, формируется на основе преморбидно сформированных мотиваций [12] и что переменные, контролирующие потребление аддиктивных веществ, сходны с теми, которые контролируют поведение, направленное на “обычное подкрепление”, например пищедобывательное [29]. В согласии с этим находятся представления, разработанные в психологии, в соответствии с которыми считается, что удовлетворение потребности в алкоголе вовлекает и трансформирует различные действия, направленные на удовлетворение ранее существующих потребностей [8]. Тогда логично предположить, что совокупности нейронов, участвующие в обеспечении преморбидного и вновь сформированного поведения, перекрываются. Проверить, так ли это, можно при изучении поведенческой специализации нейронов, т.е. связи их активности с функциональными системами определенных поведенческих актов различного филогенетического “возраста” [5, 18, 33].

В наших предыдущих исследованиях были выявлены различные типы поведенческой специализации нейронов в разных областях мозга у кроликов, осуществляющих инструментальное пищедобывательное поведение (ПП) в клетке с двумя педалями и двумя кормушками по углам (см. в [2, 13, 14, 18]). Обнаружено также, что формирование поведенческого акта в процессе обучения есть процесс системогенеза. Образование системы формируемого поведенческого акта выступает как процесс специализации новой группы нейронов в отношении этой системы. Выявленные типы специализации могут быть объединены в две большие группы: “старые” (С) и “новые” (Н) нейроны. Активации С-нейронов обеспечивают реализацию систем, сформированных на ранних этапах индивидуального развития. Их активации феноменологически связаны с определенными движениями животного. Активации Н-нейронов обеспечивают реализацию систем сравнительно более новых поведенческих актов у животного при обучении в экспериментальной клетке.

Задача настоящего исследования состояла в том, чтобы выявить, основывается ли формирование АП на вовлечении в обеспечение этого поведения ранее специализированных нейронов преморбидного поведения: ПП, а также на образовании новых специализаций нейронов относительно формируемого АП. Решение этой задачи имеет значение не только для выяснения закономернос-

тей формирования АП, но и для ответа на более общий вопрос о взаимоотношениях между нейронным обеспечением вновь формируемого и ранее сформированного поведения.

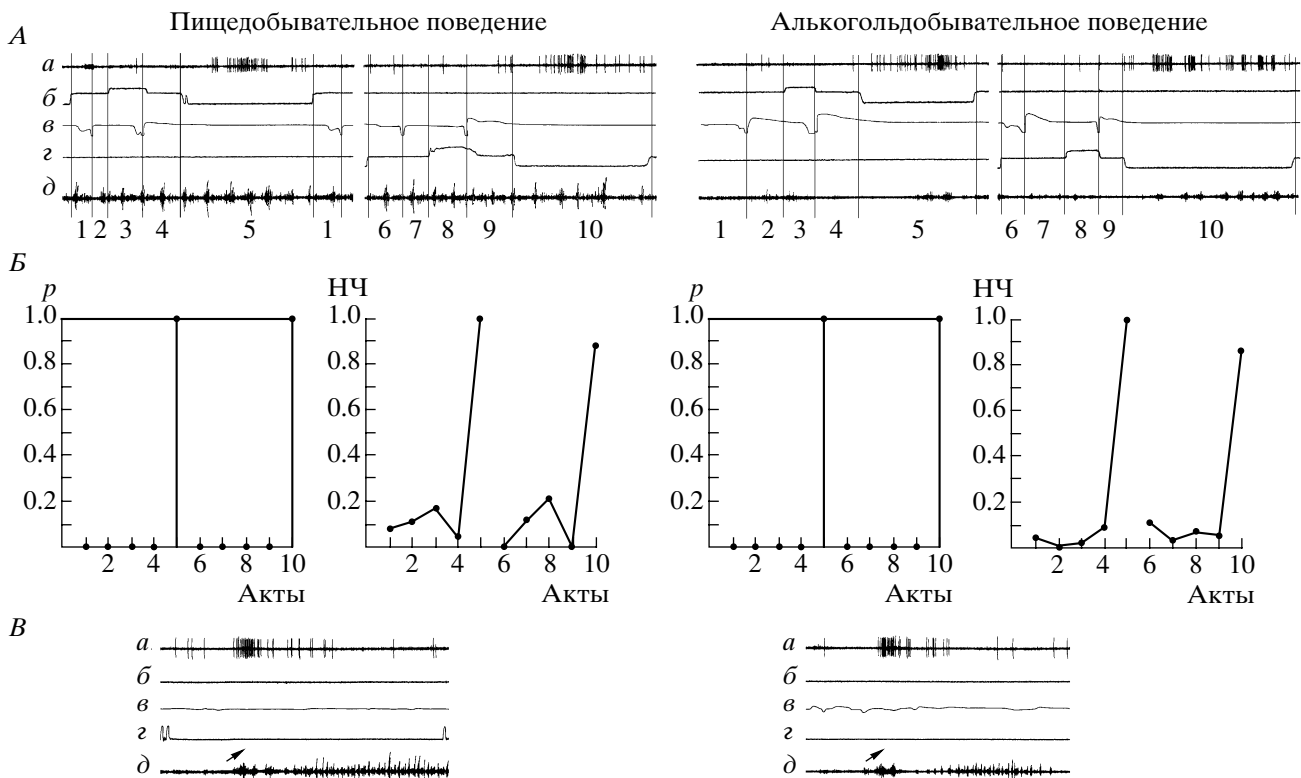
## МЕТОДИКА

Эксперименты проведены на пяти кроликах (*Oryctolagus cuniculus*, самцы массой около 3 кг). Предварительно (за 9 мес. до экспериментов) животных помещали в ситуацию свободного выбора между алкоголем (7%) и водой. В “домашних” клетках вивария были постоянно размещены две поилки фирмы “Семіс” (Финляндия) – с водой и алкоголем. В течение первых 1–2 мес. были выявлены животные, предпочитающие алкоголь воде (8 из 23). Их перевели на потребление 10%-ного алкоголя и продолжали алкоголизацию в условиях свободного выбора между алкоголем и водой. При подобном режиме алкоголизации предпочитающие алкоголь кролики выпивали больше алкоголя, чем воды, в среднем в 89% случаев (замеры производили раз в 2–3 дня в течение 9 мес. алкоголизации и учитывали объемы жидкости, потребленной в моменты предыдущего замера). Потребление алкоголя к концу алкоголизации составляло  $2.9 \pm 1.0$  г/кг/день.

До начала алкоголизации кроликов обучали инструментальному пищедобывательному поведению в экспериментальных клетках, снабженных двумя педалями и двумя автоматически подающимися при нажатии на соответствующую педаль кормушками. Пары педаль – кормушка располагались по углам клетки у противоположных ее стенок. Через 7 мес. алкоголизации этих животных, уже обладающих опытом инструментального ПП, обучали АП.

В наших предварительных экспериментах на кроликах, осуществляющих АП в экспериментальной клетке, а также другими авторами в экспериментах на крысах [30] было показано, что максимальное потребление этанола происходит при его 15%-ной концентрации. Для целей сопоставления активности одного и того же нейрона в АП и ПП было необходимо, чтобы способ достижения результата вновь сформированного АП внешне воспроизводил способ достижения результата преморбидного ПП. Поскольку захват твердых (пища) и жидких (алкоголь) веществ сильно различается, мы помещали 15%-ный раствор этанола в желатиновые капсулы объемом 0.5 мл, и в АП кролик обучался захвату из тех же кормушек после нажатия на педаль не пищи, а 15%-ного раствора этанола. После завершения обучения животных брали в эксперимент, в котором регистрировали активность нейронов.

Во время регистрации активности каждого нейрона кролик совершал чередующиеся серии поведенческих актов каждого вида инструментального



**Рис. 1.** Активация С-нейрона при захвате животным пищи и капсул с алкоголем. *А, В* – фрагменты нативных записей в пище- и алкогольдобывательном поведении: импульсная активность нейрона (активация соответствует захвату пищи или капсул зубами при наклоне в обе кормушки – акты 5 и 10, а также при захвате пищи или капсул, подаваемых экспериментатором с руки, – отмечено косыми стрелками на *д*). Отметки нажатия на педали и опускания головы в кормушки у левой – *б* и правой – *з* стенок клетки (отклонение вверх – нажатие на педаль, вниз – опускание головы в кормушку), отметки прохождения головы животного мимо середины стенки при движении последнего от педали к кормушке и обратно – *в*, электрическая активность глубокой части собственно жевательной мышцы (вспышки активности соответствуют захвату пищи в кормушке, ее грызению и жеванию) – *д*. *Б* – графики нормализованной частоты активности (НЧ по оси ординат) и вероятностей появления активаций (*p* по оси ординат) в каждом акте пищедобывательного и алкогольдобывательного поведения; по оси абсцисс на всех графиках – номера соответствующих актов поведения (см. “Методику”); цифры и вертикальные линии на нативных записях *А* обозначают эти поведенческие акты. Видно, что активация появляется в 100% случаев в 5 и 10 актах, во много раз превышая частоту активности в остальных актах.

поведения – ПП и АП. Эксперимент продолжался несколько дней, и все это время в “домашней” клетке, куда кролика помещали на ночь между периодами регистрации нейронной активности, находилась поилка с этанолом в количестве, дополняющем потребленное кроликом накануне в эксперименте до среднего уровня потребления в сутки, вычисленного за время хронической алкоголизации.

Активность нейронов регистрировали в антеролатеральной области моторной коры (координаты  $A = 3.0-4.5$ ;  $L = 3.3-4.3$ ), при стимуляции которой отмечаются движения нижней челюсти и в которой большинство нейронов активируется при захватах пищи (см. [2, 6]). Активность регистрировали стеклянными микроэлектродами, заполненными 2.5 М раствором КСl, диаметр кончика 1–3 мкм и сопротивлением 1–5 МОм на частоте 1500 Гц.

В эксперименте также производили регистрацию электромиограммы (*m.masseter pars profundus*) и поведения. Наряду с электрическими сигналами

– маркерами нажатия животным на педаль, опускания головы в кормушку и прохождения животного мимо середины стенки при движении его от педали к кормушке и обратно, регистрируемыми на магнитной ленте магнитографа (см. рис. 1, *А*), – производилась видеозапись поведения.

При статистическом анализе импульсной активности нейронов в качестве ее характеристик использовали среднюю частоту разрядов нейрона в каждом из 10 выделенных поведенческих актов (по 5 актов на каждой стороне экспериментальной клетки), составляющих исследуемое АП и ПП, и вероятность появления активации нейрона в каждом из этих актов. На левой стороне клетки эти акты обозначались цифрами от 1 до 5: начало поворота к педали (отход от кормушки и жевание) – 1, подход к педали – 2, нажатие на педаль – 3, поворот и подход к кормушке – 4, захват пищи из кормушки – 5. На правой стороне клетки одноименные акты обозначались цифрами от 6 до 10 (см. рис. 1–4).

Для сопоставления активности нейронов в разных типах поведения, а также между собой, для каждого нейрона строили графики, представлявшие паттерны активности нейрона в поведенческих циклах. По оси абсцисс указывались номера поведенческих актов, по оси ординат – средняя частота активности нейрона в каждом акте, нормированная по максимальной средней частоте активности этого нейрона в любом из актов. По графикам оценивали активность нейрона в каждом поведенческом акте в течение всего периода регистрации и определяли его специализацию. “Фоновую” частоту подсчитывали за весь период регистрации нейрона.

Под активацией нейрона понимали появление активности (для нейронов без фоновой активности) или увеличение частоты импульсации, превышающее не менее чем в 1.5 раза фоновую (для нейронов с фоновой активностью) во всех реализациях того или иного поведенческого акта. Нейрон считали специализированным относительно системы поведенческого акта только в том случае, если в каждой реализации данного акта наблюдалась активация этого нейрона, т.е. вероятность ее появления составляла 1. Такие активации назывались “специфическими”. В отличие от “специфических” активаций выделяли и дополнительные, “неспецифические” активации, также превышающие среднюю частоту активности в акте, но более вариабельные, возникающие не при каждой поведенческой реализации. Значимость различий активности нейрона в разных актах определяли по t-критерию Стьюдента при сопоставлении средних частот активности для каждой пары актов (подробнее см. [9]).

Клетки, имеющие “специфические” активации, соответствующие указанным критериям, делились на С- и Н-нейроны. Н-нейроны избирательно активируются во время акта подхода к кормушкам или захвата пищи только в одной, но не в другой кормушке, во время подхода и/или нажатия на одну педаль или обе педали. Подчеркнем, что активация Н-нейронов неизменно появляется в специфичном для данного нейрона акте, несмотря на то, что этот акт, например подход к педали или к кормушке (для нейронов, активных при подходе к обеим педальям или кормушкам), характеризуется оппонентными движениями у противоположных стенок экспериментальной камеры. С-нейроны активируются при движениях животного. Активация С-нейронов появляется при совершении специфичного для данного нейрона движения (поворот налево и/или направо, наклон и/или опускание головы и т.д.) вне зависимости от того, какой поведенческий акт этим движением характеризуется. Например, активация, появляющаяся у таких клеток при повороте направо, соответствует подходу к педали у одной стенки камеры и другому акту – подходу к кормушке – у противоположной стенки. К этой группе также относятся нейроны, активирующиеся при захвате пищи (см. ниже).

Остальные нейроны, имеющие вариабельную активность разной частоты, составляли группу клеток неустановленной специализации.

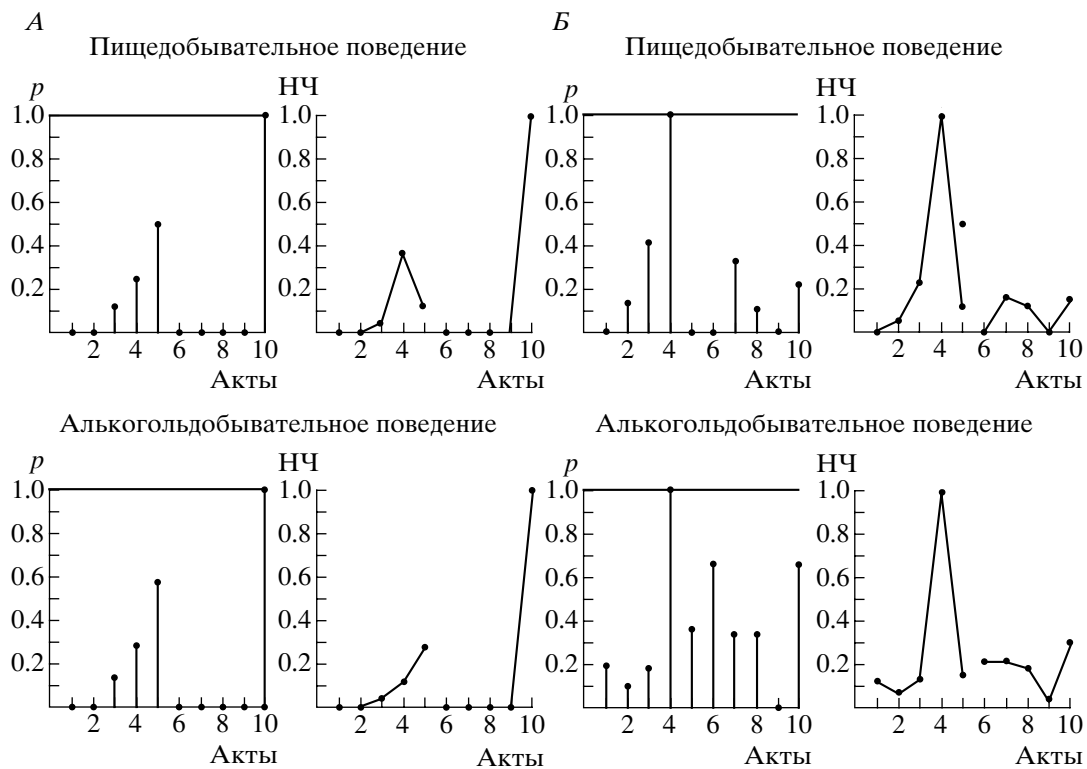
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Наблюдение за поведением животных в процессе тестирования до экспериментов показало, что капсулы сами по себе непривлекательны для кроликов – пустые капсулы кролики не ели. В эксперименте обычно АП прекращалось раньше, чем ПП, т.е. в процессе эксперимента наступал момент, когда кролик отказывался брать капсулу с раствором этанола из кормушки, в то время как порции пищи из нее он продолжал захватывать. Однако кролики, отказавшиеся брать капсулу с этанолом после нажатия педали, сразу после отказа охотно и в значительных количествах пили этанол из шприца, подаваемый экспериментатором.

Сопоставление длительности соответствующих актов в ПП и АП показало наличие достоверных различий. Большинство актов, составляющих АП, совершалось медленнее, чем соответствующих актов ПП (подробнее см. [20]).

Для анализа активности нейронов был отобран 121 нейрон. Критерием отбора служило выполнение животным полной программы как в АП, так и в ПП, т.е. регистрация активности данной клетки в каждом виде поведения на обеих сторонах экспериментальной камеры. Из 121 у 74 нейронов (61%) ни в одном из актов ни ПП, ни АП не было обнаружено “специфических” активаций. Эти клетки были отнесены к группе нейронов неустановленной специализации. У всех 74 нейронов проводили сопоставление “фоновых” частот (см. “Методику”) в АП и ПП; достоверных различий не выявлено.

Из 47 нейронов (39%), активации которых постоянно возникали в изученных поведенческих актах, 44 клетки (36%) были классифицированы как С-нейроны. Как правило (42 клетки из 44), С-нейроны были “общими”, т.е. активировались как в АП, так и в ПП. В то же время в других структурах мозга к группе С-нейронов в основном относятся клетки, активации которых феноменологически связаны с тем или иным движением тела и/или головы животного (см. “Методику”), в изученном отделе мозга большинство С-нейронов (34 клетки) составляют “нейроны захвата”, активность которых связана с поведением захвата объекта, а также с грызением и жеванием. В отличие от Н-нейронов, активирующихся в акте захвата пищи лишь в определенных условиях, например лишь в одной из кормушек (см. рис. 2), “специфическая” активация С-нейронов захвата” возникла во всех случаях реализации захвата пищи: в обеих кормушках при захвате пищи с пола экспериментальной камеры, при захвате пищи, поданной экспериментатором с руки. В последнем случае животное должно



**Рис. 2.** Графики нормализованной частоты активности и вероятностей появления активаций в каждом акте пищедобывательного и алкогольдобывательного поведения у двух разных Н-нейронов (А и В), активирующихся как в пищедобывательном, так и в алкогольдобывательном поведении. “Специфическая” активация возникает у нейрона, представленного на А, в обоих поведениях при захвате из правой кормушки (акт 10), а у нейрона, представленного на В, – в обоих поведениях при подходе и наклоне в левую кормушку (акт 4). Обозначения как на рис. 1.

было совершать для осуществления акта захвата не наклон, а подъем головы. На рис. 1 представлен пример активности “общего” С-нейрона захвата, активирующегося при захвате пищи в ПП, а также при захвате капсул в АП (рис. 1, А, В). Активация этого нейрона возникала в обеих кормушках, а также при захвате пищи и капсул, поданных экспериментатором с руки (рис. 1, В).

Лишь 3 клетки (2%) проявляли свойства Н-нейронов: вовлекались в обеспечение “новых” систем, сформированных при обучении животного в экспериментальной клетке. Незначительность числа Н-нейронов в антеролатеральной области коры в разных видах инструментального поведения [1] у здоровых и у хронически алкоголизированных животных [16, 20] была нами неоднократно продемонстрирована ранее. Из 3 Н-нейронов 2 были “общими”: их “специфические” активации (у одного – при захвате из правой кормушки, рис. 2, А, у другого – при подходе и наклоне в левую кормушку – рис. 2, В) наблюдались как в АП, так и в ПП.

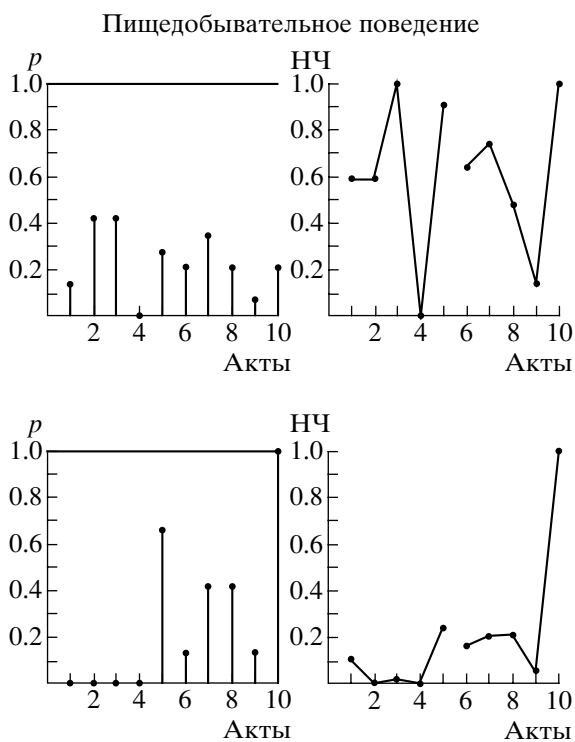
У одного из обнаруженных в настоящем исследовании Н-нейронов – “алкогольспецифического” – “специфическая” активация (появляющаяся во всех поведенческих реализациях) возникала толь-

ко в АП при захвате капсулы с алкоголем, но не в ПП при захвате пищи (рис. 3).

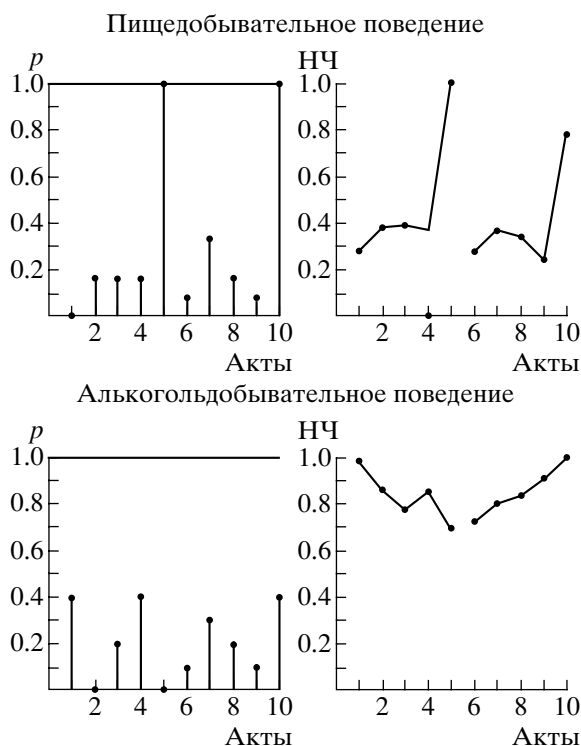
Два С-нейрона захвата оказались “пищеспецифическими”: их “специфическая” активация наблюдалась только в ПП. Один из них представлен на рис. 4.

Как уже было отмечено, у подавляющего большинства С-нейронов специфические активации наблюдались как в АП, так и в ПП. У 16 (13%) С-нейронов частота активации достоверно (при значениях  $p$  от  $p < 0.05$  до  $p < 0.001$ ) различалась в одноименных актах АП и ПП: у 12 (10%; все клетки – “нейроны захвата”) активация сильнее была выражена в АП и у 4 (3%; 3 клетки – “нейроны захвата” и одна – “нейрон движения”) – в ПП.

Хотя, по определению, у нейронов неустановленной специализации не было постоянных активаций, однако у некоторых из этих нейронов наблюдалось увеличение частоты разрядов в нескольких реализациях определенных поведенческих актов. Сопоставление активности нейронов неустановленной специализации в отличие от С- и Н-нейронов проводилось не индивидуально для каждого нейрона, а по группам нейронов, имеющих сходный паттерн активности, т.е. сходное распределение “неспецифических” активаций в одноименных



**Рис. 3.** Графики нормализованной частоты активности и вероятностей появления активаций в каждом акте пищедобывательного и алкогольдобывательного поведения у “алкогольспецифического” Н-нейрона. “Специфическая” активация нейрона появляется только в поведении захвата алкоголя из правой кормушки; только в этом акте (10) вероятность появления активации достигает единицы – левый график внизу. На графике внизу справа видно, что частота активности в этом акте многократно превышает активность во всех остальных поведенческих актах: 1–9. Ни в одном акте пищедобывательного поведения “специфических” активаций не наблюдается. Обозначения как на рис. 1.



**Рис. 4.** Графики нормализованной частоты активности и вероятностей появления активаций в каждом акте пищедобывательного и алкогольдобывательного поведения у “пищеспецифического” С-нейрона. Нейрон имеет “специфические” активации, вероятность появления которых – единица, при захвате пищи из обеих кормушек (левый верхний график, акты 5 и 10). Частота этих активаций превышает частоту активности нейрона во всех остальных актах (1–4 и 6–9 на правом верхнем графике). Ни в одном акте алкогольдобывательного поведения “специфических” активаций не наблюдается. Обозначения как на рис. 1.

актах АП и ПП. Для этого вычисляли среднюю частоту и стандартное отклонение для всех нейронов данной группы в каждом из актов и сравнивали достоверность различий частоты для группы в одноименных актах в АП по сравнению с ПП. Сопоставление суммированных паттернов активности нейронов, у которых были выявлены “неспецифические” активации при захвате пищи и капсул, достоверных различий активности не показало. Не было выявлено достоверных различий и при сопоставлении суммарных паттернов активности той группы нейронов неустановленной специализации, у которых отмечалось торможение активности в актах захвата пищи и капсул.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на сравнительно небольшое количество этанола, потребляемого животным в процессе эксперимента с регистрацией нейронной активности, длящегося 8 ч и более (см. “Методику” о по-

треблении дополнительных доз этанола после эксперимента), мы не обнаружили у животных каких-либо физических признаков абстиненции. Такие признаки редко наблюдаются у животных, потребляющих этанол в режиме свободного выбора, и не являются обязательным компонентом для констатации наличия у них зависимости от алкоголя [28]. В то же время показано, что у зависимых от алкоголя животных не прекращается потребление алкоголя после добавления в раствор этанола отвергаемых веществ, хотя и отмечается тенденция к уменьшению потребления. При этом сохранение АП у животных, несмотря на отвергаемые добавки, рассматривается как сильный аргумент в пользу существования зависимости от аддитивных веществ, аналогичной лекарственной зависимости у людей [39]. Наши эксперименты показали, что кролики отвергают пустые капсулы, что АП совершается медленнее, чем ПП и что сразу после отказа от капсул с этанолом животные пьют поданный экспериментатором этанол из шприца.

Приведенные поведенческие данные свидетельствуют о том, что капсулы в наших экспериментах могут рассматриваться как “отвергаемая добавка” и что у наших кроликов после 9-месячной алкоголизации имела зависимость от алкоголя и потребность в его получении.

Результаты сопоставления нейронной активности в ПП и АП свидетельствуют о том, что вовлеченные в обеспечение сравнимых видов поведения совокупности нейронов существенно перекрываются: 36% нейронов являются для них “общими”. Что касается нейронов неустановленной специализации, имеющих непостоянную, вариабельную активность, можно предполагать, что их импульсация также играет роль в обеспечении поведения. В пользу этого предположения говорят наши работы [15, 17, 20]. В этих работах приведены теоретические и фактические аргументы, свидетельствующие в пользу того, что нейроны этой группы принадлежат к системам другого, отличающегося от изучаемого нами поведения. “Другое” поведение актуализируется в изучаемом нами поведении за счет межсистемных отношений, характеризующих структуру индивидуального опыта. Высказанное предположение согласуется и с данными литературы о том, что даже самые вариабельные разряды не являются просто “нейронным шумом”, а отражают вовлечение нейрона в организацию поведения [25, 36]. Если высказанное предположение справедливо, это означает, что в ПП и АП вовлекаются как “общие” нейроны, так и нейроны неустановленной специализации.

Результаты исследований нашей лаборатории позволяют считать, что в основе обучения новому поведению лежит специализация ранее молчащих нейронов, которые становятся активными и начинают вовлекаться в обеспечение вновь сформированного поведения [10, 13, 18, 33]. Данные других авторов [26, 34, 35, 37, 38] подтверждают предположение, что при обучении скорее происходит вовлечение новых нейронов, чем переучивание, т.е. “переспециализация” ранее специализированных клеток, и что вновь сформированная специализация нейрона не изменяется (в эксперименте – в течение дней, недель и даже месяцев регистрации).

Реализация любого поведенческого акта обеспечивается одновременной актуализацией множества систем, образованных на последовательных этапах формирования поведения, “фиксирующих” эти этапы. Актуализация проявляется, как уже было отмечено выше, активацией нейронов, специализированных относительно систем разного возраста: от наиболее старых, сформированных в раннем онтогенезе (С-нейроны), до наиболее новых, возникших при обучении животных инструментальному поведению в экспериментальной клетке (Н-нейроны) [3, 13].

В нашей экспериментальной ситуации формирование систем преморбидного ПП может быть рассмотрено как этап, предшествующий формированию АП. С этих позиций и при учете положения о постоянстве поведенческой специализации нейрона можно рассматривать наличие “общих” нейронов, вовлеченных в оба типа поведения, как подтверждение того, что нейронные механизмы ранее существующего (в данном случае – преморбидного) поведения являются основой для формирования нейронных механизмов нового поведения (в данном случае – АП), направленного на удовлетворение новой потребности – в алкоголе. Можно полагать, что “общие” нейроны – это клетки, специализированные в отношении систем ранее сформированного поведения, которые не теряют своей специализации, но испытывают модификации, связанные с тем, что системы, в отношении которых они были специализированы, вовлекаются в реализацию вновь сформированного поведения – АП. Ранее подобный тип модификаций, которым подвергаются при научении клетки, принадлежащие к системам, сформированным еще до научения, был назван нами “аккомодационной” реконсолидацией [1, 4, 20].

Вероятно, такими модификациями можно объяснить и обнаруженные нами различия в активности С-нейронов: у значительной части нейронов, отнесенных к группе “захватных”, количественные характеристики специфических активаций достоверно различались в том поведении, по отношению к которому были сформированы их специализации на самых ранних этапах онтогенеза (различные виды захвата пищи), по сравнению со вновь сформированным поведением – АП.

Начальным этапом консолидационных изменений, связанных с формированием нейронных специализаций в отношении вновь формируемых систем, является, по всей видимости, экспрессия ранних генов [7, 11]. В литературе имеются данные, позволяющие предполагать, что в основе аккомодационной реконсолидации того типа, которой подвергаются С-нейроны моторной коры при формировании АП, находится экспрессия ранних генов. М.А. Кастро-Алеймэнкос и др. [24] показали, что при обучении крыс нажатием лапой педали в проекционной зоне моторной коры наблюдается значимое возрастание уровня экспрессии ранних генов. Эти данные можно рассмотреть как свидетельство в пользу только что высказанного предположения, если принять во внимание, что в моторной коре основной объем изменений при научении представлен не формированием новых специализаций, а модификацией сформированных ранее, связанной с реорганизацией предсуществующей структуры индивидуального опыта при обучении [1, 2].

Совокупности нейронов, относящихся к ПП и АП, перекрываются не полностью: нами обнару-

жены клетки, имеющие специфическую активацию только в ПП или только в АП. В литературе имеются данные о том, что механизмы сокодобывательного и кокаиндобывательного поведения у обезьян и крыс “по крайней мере, частично разделяются на нейрональном уровне” [22, 23, с. 1072]. Выявление в наших экспериментах “пищеспецифических” и “алкогольспецифических” нейронов свидетельствует в пользу того, что аналогичные закономерности наблюдаются и в организации ПП и АП.

“Алкогольспецифические” клетки (в количестве 5%) были выявлены нами ранее в идентичных экспериментальных условиях при изучении у хронически алкоголизованных животных активности другой области мозга – задней цингулярной коры [19]. Полагая, что в основе научения лежит формирование новых специализаций новых нейронов, мы считаем, что “алкогольспецифичные” нейроны специализируются при формировании АП и относятся к группе Н-нейронов.

Что касается двух “пищеспецифических” нейронов, оба они относились к С-группе – активировались при захвате пищи в обеих кормушках и пищи, поданной экспериментатором. Это, по всей видимости, означает, что не обязательно все нейроны, принадлежащие к “старым” системам, обеспечивающим акт захвата, вовлекаются в обеспечение любого вновь сформированного поведения, в котором есть захват объекта, его жевание и глотание и/или не обязательно весь набор “старых” систем вовлекается и во вновь сформированное поведение. “Пищеспецифические” Н-нейроны не были обнаружены в антеролатеральной области, как и ранее мы не нашли их в задней цингулярной коре [19].

Можно было бы предположить, имея в виду энергетическую ценность алкоголя, что алкогольдобывательное поведение является по существу пищедобывательным. Однако упомянутые выше поведенческие данные, демонстрирующие существенно разные динамические характеристики алкогольдобывательного и пищедобывательного поведения, а также данные, указывающие на наличие нейронов, специфически связанных с обеспечением одного, но не другого поведения, свидетельствуют против возможности отождествления алкогольдобывательного с пищедобывательным поведением. Вместе с тем нельзя отрицать и наличие определенной общности между ними, одним из показателей которой является значительное число “общих” нейронов.

В настоящее время накапливается все больше данных, позволяющих полагать, что между нейронными механизмами, лежащими в основе формирования долговременной памяти при обучении и в основе “долгосрочных адаптаций” (“long-lived adaptations”), возникающих при хроническом воздействии аддитивных веществ, имеется существ-

венное сходство [31, 32]. Если иметь в виду хронический эффект алкоголя, можно предположительно указать на по меньшей мере два аспекта нейронных модификаций, которые определяют это сходство.

Во-первых, это потеря синапсов и гибель одних клеток с одновременной гипериннервацией других, обусловленная токсическим действием этанола [27]. Известно, что изменение числа синапсов является важнейшим компонентом также и структурных перестроек, сопровождающих формирование долговременной памяти [21].

Во-вторых, имея в виду приведенное выше суждение, можно предположить, что определенный вид “долгосрочных адаптаций”, имеющих место при хроническом употреблении алкоголя, не просто сходен, но идентичен модификациям, лежащим в основе формирования нового опыта. К ним относятся перестройки нейронов, связанные с формированием новых специализаций относительно АП, а также с процессами аккомодационной консолидации преморбидных специализаций.

Е.Дж. Нестлер и Г.К. Агаджанян [31], анализируя механизмы хронического действия аддитивных веществ, в очередной раз формулируют вопрос, очень важный не только в теоретическом, но и в практическом плане: почему возникают рецидивы алкоголизма даже после многих лет абстиненции? В рамках изложенных выше представлений ответ очевиден: потому что нейронные специализации, вновь формирующиеся в продолжение абстиненции, не замещают ранее сформированных специализаций относительно АП, а прибавляются к ним.

Итак, результаты проведенных экспериментов не только помогают понять, как взаимодействуют нейронные механизмы вновь формируемого и ранее сформированного поведения, но и способствуют развитию представлений о сходстве нейронных механизмов долговременной памяти и долгосрочных модификаций нервной системы, имеющих место при повторных приемах аддитивных веществ.

## ВЫВОДЫ

1. Показано, что совокупности нейронов антеролатеральной области моторной коры, участвующие в обеспечении преморбидного (выученного до хронической алкоголизации кроликов) инструментального пищедобывательного поведения и сформированного после алкоголизации инструментального алкогольдобывательного поведения, в значительной степени перекрываются, что выражается в обнаружении “общих” нейронов, неизменно активирующихся в обоих видах поведения.

2. Системы ранее сформированного преморбидного пищедобывательного поведения могут рассматриваться в качестве основы для формирования ал-



когольдобывательного поведения, направленного на удовлетворение новой потребности – потребности в алкоголе.

3. Перекрытие совокупностей не является полным: обнаружены “специфичные” нейроны, постоянно активирующиеся лишь в одном из двух видов поведения.

4. Формирование алкогольдобывательного поведения рассматривается как системогенетический процесс, представленный двумя видами модификаций: консолидационными, лежащими в основе образования новых специализаций нейронов в отношении систем формируемого алкогольдобывательного поведения, и реконсолидационными, представляющими собой изменения клеток, ранее специализированных относительно систем преморбидного поведения.

5. Подтверждено представление о том, что между нейронными механизмами, лежащими в основе формирования долговременной памяти при обучении и в основе “долгосрочных адаптаций”, возникающих при хроническом воздействии аддиктивных веществ, имеется существенное сходство.

6. Предполагается, что рецидивы алкоголизма после многих лет абстиненции объясняются, в частности, тем, что нейронные специализации, вновь формирующиеся во время абстиненции, не замещают ранее сформированных специализаций относительно алкогольдобывательного поведения, а добавляются к ним.

Работа выполнена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда (проект № 02-06-00011) и Совета по грантам президента Российской Федерации ведущим научным школам России (проект № НШ-1989.2003.6).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Аверкин Р.Г., Александров Ю.И., Гринченко Ю.В., Мац В.Н., Созинов А.А.* Активность нейронов антеролатеральной области моторной коры мозга кролика при захвате пищевых и непищевых объектов в инструментальном поведении // Журн. высш. нерв. деят. 2001. Т. 51. № 6. С. 752–757.
2. *Александров Ю.И.* Психофизиологическое значение активности центральных и периферических нейронов в поведении. М.: Наука, 1989. 205 с.
3. *Александров Ю.И.* Теория функциональных систем и системная психофизиология // Системные аспекты психической деятельности / Под. ред. Судакова К.В. М.: Эдиториал УРСС, 1999. С. 97–152.
4. *Александров Ю.И.* Системная психофизиология // Психофизиология / Под. ред. Александрова Ю.И. СПб.: Питер, 2001. С. 263–324.
5. *Александров Ю.И., Александров И.О.* Активность нейронов зрительной и моторной областей коры мозга при осуществлении поведенческого акта с открытыми и закрытыми глазами // Журн. высш. нерв. деят. 1980. Т. 30. № 6. С. 1179–1189.
6. *Александров Ю.И., Гринченко Ю.В., Мац В.Н., Лаукка С., Корпусова А.В.* Участие нейронов моторной коры кролика в обеспечении инструментального поведения до и после хронической алкоголизации: сравнение с лимбической корой // Журн. высш. нерв. деят. 2002. Т. 52. № 1. С. 85–96.
7. *Анохин К.В., Судаков К.В.* Системная организация поведения: новизна как ведущий фактор экспрессии ранних генов в мозге при обучении // Успехи физиол. наук. 1993. Т. 24. № 3. С. 53–77.
8. *Братусь Б.С.* Психологический анализ изменений личности при алкоголизме. М.: Изд-во МГУ, 1974. 95 с.
9. *Горкин А.Г.* Поведенческая специализация нейронов коры на разных этапах обучения // ЭЭГ и нейрональная активность в психофизиологических исследованиях / Под. ред. Швыркова В.Б., Русалова В.М., Шевченко Д.Г. М.: Наука, 1987. С. 73–80.
10. *Горкин А.Г., Шевченко Д.Г.* Различия в активности нейронов лимбической коры кроликов при разных стратегиях обучения // Журн. высш. нерв. деят. 1995. Т. 45. № 1. С. 90–100.
11. *Сварник О.Е., Анохин К.В., Александров Ю.И.* Распределение поведенчески специализированных нейронов и экспрессия транскрипционного фактора c-Fos в коре головного мозга крыс при научении // Журн. высш. нерв. деят. 2001. Т. 51. № 6. С. 758–761.
12. *Судаков К.В., Котов А.В., Келешева Л.Ф.* Нейрофизиологические основы формирования алкогольной мотивации в эксперименте // Вопр. наркологии. 1988. № 3. С. 7–14.
13. *Швырков В.Б.* Введение в объективную психологию. Нейрональные основы психики. М.: Ин-т психологии РАН, 1995. 162 с.
14. *Шевченко Д.Г., Александров Ю.И., Гаврилов В.В., Горкин А.Г., Гринченко Ю.В.* Сопоставление активности нейронов различных областей коры в поведении // Нейроны в поведении: системные аспекты. М.: Наука, 1986. С. 25–35.
15. *Alexandrov Yu.I., Grinchenko Yu.V., Laukka S., Jarvilehto T., Maz V., Svetlaev I.* Acute effect of ethanol on the pattern of behavioral specialization of neurons in the limbic cortex of the freely moving rabbit // Acta Physiol. Scand. 1990. V. 140. P. 257–268.
16. *Alexandrov Yu.I., Grinchenko Yu.V., Laukka S., Jarvilehto T., Maz V.N.* Acute effects of alcohol on unit activity in the motor cortex of freely moving rabbits: Comparison with the limbic cortex // Acta Physiol Scand. 1991. V. 142. P. 429–435.
17. *Alexandrov Yu.I., Grinchenko Yu.V., Laukka S., Jarvilehto T., Maz V., Korpusova A.* Effect of ethanol on hippocampal neurons depends on their behavioral specialization // Acta Physiol. Scand. 1993. V. 149. P. 105–115.
18. *Alexandrov Yu.I., Grechenko T.N., Gavrilov V.V., Gorokin A.G., Shevchenko D.G., Grinchenko Yu.V., Aleksandrov I.O., Maksimova N.E., Bezdenezhnykh B.N., Bodunov M.V.* Formation and realization of individual experience in humans and animals: A psychophysiological approach // Conceptual advances in brain research / Eds: Miller R., Ivanitsky A.M., Balaban P.M. Complex brain

- functions. Conceptual advances in Russian neuroscience. Harwood: Acad. Publ., 2000. V. 2. P. 181–200.
19. *Alexandrov Yu. I., Grinchenko Yu. V., Bodunov M. V., Matz V. N., Korpusova A. V., Laukka S., Sams M.* Neuronal subserving of behavior before and after chronic ethanol treatment // *Alcohol*. 2000. V. 21. P. 1–10.
  20. *Alexandrov Yu. I., Grinchenko Yu. V., Shevchenko D. G., Averkin R. G., Matz V. N., Laukka S., Korpusova A. V.* A subset of cingulate cortical neurons is specifically activated during alcohol-acquisition behaviour // *Acta Physiol. Scand.* 2001. V. 171. P. 87–97.
  21. *Bailey C.H., Kandel E.R.* Structural changes accompanying memory storage // *Ann. Rev. Physiol.* 1993. V. 55. P. 397–426.
  22. *Bowman E.M., Aigner T.G., Richmond B.J.* Neural signals in the monkey ventral striatum related to motivation for juice and cocaine rewards // *J. Neurophysiol.* 1996. V. 75. P. 1061–1073.
  23. *Carelli R.M., Deadwyler S.A.* Cellular mechanisms underlying reinforcement-related processing in the nucleus accumbens: electrophysiological studies in behaving animals // *Pharmacol. Biochem. and Behav.* 1997. V. 57. P. 495–504.
  24. *Castro-Alamancos M.A., Borrell J., Garcia-Segura L.M.* Performance in an escape task induces fos-like immunoreactivity in a specific area of the motor cortex of the rat // *Neuroscience*. 1992. V. 49. P. 157–162.
  25. *Ferster D.* Is neural noise just a nuisance? // *Science*. 1996. V. 237. P. 1812.
  26. *Jog M.S., Kubota K., Connolly C.I., Hillegaart V., Graybiel A.M.* Building neural representations of habits // *Science*. 1999. V. 286. P. 1745–1749.
  27. *King M.A., Hunter B.E., Walker D.W.* Alterations and recovery of dendritic spine density in rat hippocampus following long-term ethanol ingestion // *Brain Res.* 1988. V. 459. P. 381–385.
  28. *Koob G.F., Stinus L., Le Moal M., Bloom F.E.* Opponent process theory of motivation: neurobiological evidence from studies of opiate dependence // *Neurosci. Biobeh. Rev.* 1989. V. 13. P. 135–140.
  29. *Meisch R.A.* Factors controlling drug reinforced behavior // *Pharmacol Biochem. and Behav.* 1987. V. 27. P. 367–371.
  30. *Murphy J.M., Gatto G.J., McBride W.J., Lumeng L., Li T.-K.* Operant responding for oral ethanol in the alcohol-preferring P and alcohol-nonpreferring NP lines of rats // *Alcohol*. 1989. V. 67. P. 127–131.
  31. *Nestler E.J., Aghajanian G.K.* Molecular and cellular basis of addiction // *Science*. 1997. V. 278. P. 58–63.
  32. *Robbins T.W., Everitt B.J.* Drug addiction: bad habits add up // *Nature*. 1999. V. 398. P. 567–570.
  33. *Shvyrkov V.B.* Behavioral specialization of neurons and the system-selection hypothesis of learning // *Human Memory and Cognitive Capabilities*. Amsterdam: Elsevier, 1986. P. 599–611.
  34. *Swadlow H.A., Hicks T.P.* Subthreshold receptive fields and baseline excitability of “silent” S1 callosal neurons in awake rabbits: contributions of AMPA/kainate and NMDA receptors // *Exp. Brain Res.* 1997. V. 115. P. 403–409.
  35. *Thompson L.T., Best P.J.* Long-term stability of the place-field activity of single units recorded from the dorsal hippocampus of freely behaving rats // *Brain Res.* 1990. V. 509. P. 299–308.
  36. *Vaadia E., Haaiman I., Abeles M., Bergman H., Prut Y., Slovin H., Aertsen A.* Dynamics of neuronal interactions in monkey cortex in relation to behavioural events // *Nature*. 1995. V. 373. P. 515–518.
  37. *Wilson M.A., McNaughton B.L.* Dynamics of the hippocampal ensemble code for space // *Science*. 1993. V. 261. P. 1055–1058.
  38. *Wolffgramm J.* An ethopharmacological approach to the development of drug addiction // *Neurosci. Biobeh. Rev.* 1991. V. 15. P. 515–519.
  39. *Woodward D.J., Janak P.H., Chang J.-Yu.* Ethanol action on neuronal networks studied with multineuron recording in freely moving animals // *Alcohol: Clin. Exp. Res.* 1998. V. 22. P. 10–22.