

ОБЗОРЫ

УДК 612.82.821.2

ПЕПТИДЫ, ОБУЧЕНИЕ, ПАМЯТЬ
(принцип полифункциональности)

АШМАРИН И. П., КРУГЛИКОВ Р. И.

Анализ литературных данных о биологических эффектах нейропептидов приводит к заключению о том, что одна и та же функция регулируется несколькими пептидами, а один и тот же пептид может участвовать в регуляции нескольких функций. Этот принцип полифункциональности находит свое выражение и в процессах обучения и памяти: формирование, фиксация и воспроизведение временных связей регулируются различными пептидами, один и тот же пептид участвует в регуляции каждой из названных операций.

С быстротой, поразительной даже на фоне общего стремительного развития биохимии, множатся данные о роли регуляторных пептидов в организации всей жизнедеятельности организма [1, 2]. Важное место принадлежит малым и средним пептидам и в деятельности ЦНС. Многочисленные фактические данные приводят к заключению о полифункциональности нейропептидов (НП). Каждый НП участвует в регуляции нескольких функций, а одна и та же функция регулируется несколькими НП. Процессы обучения и памяти в этом отношении не являются исключением—один и тот же НП может участвовать в регуляции различных функциональных и нейрохимических компонентов этих процессов и в различных операциях обучения и памяти—формировании временных связей (следов памяти, энграмм), их фиксации (консолидации) и воспроизведении. Цель настоящего обзора заключается в обосновании этих положений.

Нейрофизиологам и нейрохимикам хорошо известна опасность, которая возникает при попытках оценить, прямое или косвенное влияние оказывает исследуемый фактор на ту или иную функцию мозга. В отношении НП положение особенно осложняется тем, что круг реакций как центральных, так и периферических, связываемых сейчас с НП, очень широк. Из схемы, приведенной на рис. 1, можно составить общее представление об этих связях. НП непосредственно участвуют в формировании ряда ощущений: пищевого насыщения, жажды, сексуальных импульсов и др. Весьма сложное по механизму ощущение удовольствия также формируется с участием НП. Многообразные НП участвуют в восприятии боли и, следовательно, в связанных с болью реакциях по-

ведения. Двигательная активность, сон, зимняя спячка находятся под интенсивным влиянием НП. В представленном перечне есть и пептиды, которые, как считают, прямо участвуют в механизмах памяти—адренорекортикотропный (АКТГ) и меланостимулирующий гормоны (МСГ) и вазопрессин. Очевидно, однако, что выраженным влиянием на память не могут не обладать и многие другие из представленных НП,—слишком тесными являются связи между всеми перечисленными нейрологическими функциями. Каждая из представленных функций связана с определенным набором из 1—3-х, а иногда и большего числа (десятков) НП. В большинстве случаев (если не во всех) один и те же НП регулируют несколько разных реакций. Рассматривая далее отдельные НП, следует постоянно иметь в виду еще одну важную их особенность: каждый из них, помимо нейрологических реакций, является одновременно прямым регулятором ряда вегетативных и соматических функций. Это не какое-то побочное действие НП, а обязательный комплекс контролируемых данным НП процессов, в числе которых та или иная реакция, связанная с поведением, выступает не как доминирующая, а как одна из нескольких равноправных функций.

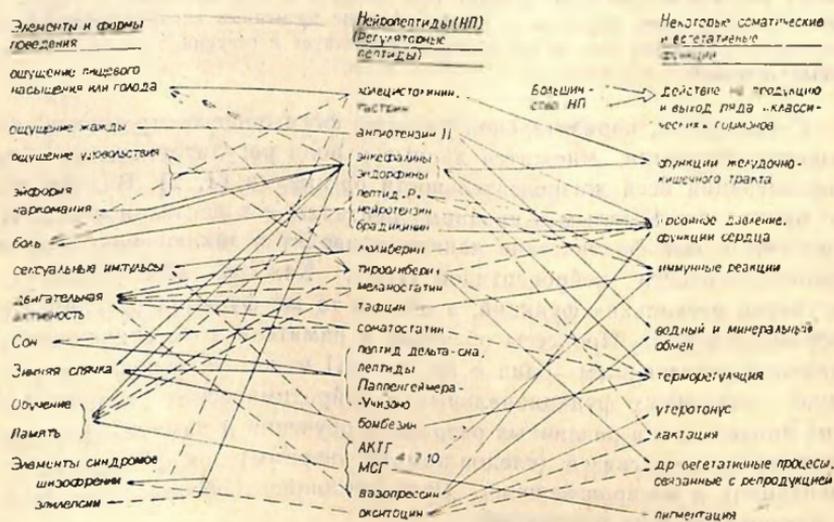


Рис. 1. Некоторые направления действия нейропептидов.

Рассмотрим примеры таких полифункциональных НП, постоянно обращаясь к возможному или установленному влиянию их на обучение и память. Начнем с тех, которые связывают пока с относительно простыми реакциями. При этом необходимо помнить о крайней условности разграничения реакций поведения на простые и сложные, а также о том, что каждый день приносит все новые и новые сведения о функциях каждого НП и об их участии в построении поведения.

Ощущение насыщения, сытости связано, в первую очередь, с холецистокинином (ХЦК) [3]. Этот пептид был ранее обнаружен в желу-

дочно-кишечном тракте в качестве регулятора сокращений желчного пузыря. Сейчас в мозгу, в том числе в высшей его формации—в коре, обнаружены и рецепторы ХЦК и многочисленные нейроны, его образующие. Правда, мозговой ХЦК проще периферического: последний состоит из 33-х аминокислотных остатков, а в мозгу преобладает его С-концевой фрагмент из 8-ми аминокислот (рис. 2). Введение ХЦК в желудочки мозга голодной козы в фантастически малой дозе—0,01 пмк (10^{-14} м или 5^{-6} мкг)—полностью лишает ее аппетита. Вряд ли, однако, это единственная функция ХЦК. Содержащих его нейронов довольно много в коре, и их локализация наводит на мысль о том, что они участвуют в связях коры и подкорковых образований. Сам ХЦК занимает одно из первых мест среди других НП по количеству в мозгу. Наконец, обращает на себя внимание наличие ХЦК в окончаниях нейронов ствола мозга, проецирующихся в лимбическую систему, что побуждает ставить вопрос об участии ХЦК в механизмах памяти. Однако, если даже прямое участие не будет выявлено, то косвенное влияние на память неизбежно, хотя бы в той мере, в какой связана с памятью пищевая мотивация.

Много сходного есть в ситуации с двумя другими пептидами, также открытыми ранее в качестве регуляторов желудочно-кишечного тракта,—вазоинтестинального пептида (ВИП) и гастрин (С-концевой тетрапептид последнего, идентичный ХЦК) (рис. 2). Они, их рецепторы и продуцирующие их нейроны, найдены в мозгу, но роль этих пептидов в реакциях поведения пока не установлена столь четко, как в случае ХЦК.

Другой периферический НП—ангиотензин II (рис. 2) является важным регулятором состояния сосудов, особенно почечных. К настоящему времени показано возникновение реакции жажды после внутрижелудочкового введения ангиотензина II в дозах 10^{-12} М (10^{-3} мкг). Регуляция выведения воды в почках и других тканях гармонически увязывается в данном случае с индукцией жажды одним и тем же регулятором [4].

Косвенное влияние ангиотензина II на процессы памяти возможно, опять-таки, в силу его участия в механизмах мотиваций. Заслуживает внимания и другой путь: уровень ангиотензина II тесно связан с уровнем вазопрессина—другого регулятора минерального и водного обмена. В свою очередь вазопрессин, как показано ниже, относится к НП, непосредственно связанным с памятью.

ХЦК, ВИП, гастрин и ангиотензин II—примеры НП, образующихся и на периферии, и в мозгу. В отличие от них НП, стимулирующий сексуальное поведение, так называемый рилизинг-гормон лютеотропина (люлиберин) синтезируется, по-видимому, лишь в мозгу, преимущественно в гипоталамусе (рис. 2). Очень интересно сопоставить две его функции [5, 6]. Первая, известная относительно давно, состоит в регуляции выделения гормона лютеотропина гипофизом; в свою очередь лютеотропин регулирует образование гормона желтого тела. При этом

люлиберин является высшим звеном многоэтажной системы регуляции важных неповеденческих факторов репродукции животных. Одновременно он же выполняет вторую функцию—прямо стимулирует сексуальное поведение. Люлиберин является одним из НП, близких к широкому практическому использованию в ветеринарии и медицине. Синтезировано большое число его аналогов либо «сверхактивных», либо обладающих обратным действием [6]. Широту связей сексуальных мотиваций с механизмами памяти следует учитывать в исследованиях действия люлиберина на поведение.

Обратимся теперь к обширному семейству пептидов—регуляторов восприятия боли.

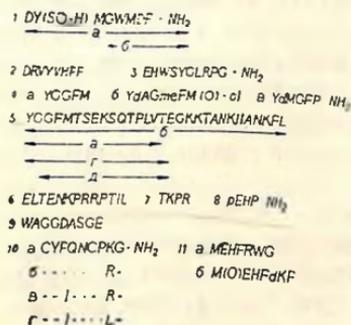


Рис. 2. Структура некоторых регуляторных пептидов и их аналогов. 1, а—холецистокинин-8, 1, б—концевой тетрапептид, общий для холецистокинина и гастрина; 2—ангиотензин II; 3—люлиберин; 4, а—Met-энкефалин, 4, б и 4, в—его высокоактивные аналоги; 5, а—α-эндорфин, 5, б—β-эндорфин, 5, в—γ-эндорфин, 5, д—des Tug-γ-эндорфин (человека); 6—нейротензин; 7—тафин; 8—тиреолиберин, 9—пептид-δ-сна, 10, а—Lys-вазопрессин, 10, б—Arg-вазопрессин, 10, в—Arg-вазотонин, 10, г—окситонин; 11, а—АКТГ₄₋₁₀, 11, б—высокоактивный аналог Org 27-66

Наиболее изученными пептидами, способными подавлять болевые ощущения, являются опиоидные. В течение последних трех лет резко увеличился их перечень [2]. Известен уже целый ряд неодинаковых по структуре и месту синтеза крупных опиоидных пептидов—эндорфинов, содержащих в качестве основной функциональной группы пентапептид—Met-энкефалин (рис. 2). Открыто также множество новых эндорфинов, содержащих не Met-энкефалиновый, а Leu-энкефалиновый фрагмент. Эти пептиды более стабильны, чем простейшие опиоидные пептиды, то есть сами Met- и Leu-энкефалины, и обладают поэтому дистантным действием. Особенно важно, что в них закодирован одновременно ряд активностей, далеко выходящих за рамки противоболевых. По-видимому, каждый из эндорфинов, образующихся и выделяющихся при тех или иных воздействиях, включает строго определенный комплекс разнообразных функций. Перечислим хотя бы часть таких функций, сопряженных с различными эндорфинами: 1) снятие боли, 2) ощущение удовольствия, переходящее в эйфорическое состояние, 3) снижение подвижности, переходящее при определенных дозах в кататонию, 4) нейролептическое действие, 5) воздействие на некоторые формы памяти и регуляцию целенаправленного поведения. Функции 1—3 и 5 сопряжены с энкефалиновым компонентом эндорфинов, хотя выраженность их может количественно изменяться в зависимости от наличия и структуры других участков. Функция 4 обусловлена последовательностью 5—17 β-эндорфина.

Рассмотрим теперь несколько подробнее активности отдельных опиоидных пептидов. Неоднократно описано обезболивающее действие природных энкефалинов и эндорфинов. Заметим только, что анальгезия, вызываемая некоторыми недавно открытыми эндорфинами, содержащими Leu-энкефалиновую последовательность,—динорфином, например, и синтетическими аналогами энкефалинов, в сотни—тысячи раз превышает таковую для ранее изученных природных опиоидов. Многие из них высокоэффективны не только при внутримозговом, но и при подкожном, внутривенном, внутривибрюшинном и других типах периферического введения.

В опытах по самостимуляции крыс самовведенным в мозг энкефалинов [4] достоверно установлено быстрое развитие стремления инъектировать себе Leu- и, в меньшей мере, Met-энкефалин (в отличие от их тетрапептидного аналога или плацебо). Не менее важно, что в другом варианте экспериментов—с самораздражением через живление в мозг электродов в специализированные «зоны удовольствия»—эффект полностью снимался классическим антагонистом опиатов—наллоксоном. Это указывает наряду с многими другими ранее полученными данными на участие эндогенных опиоидов в формировании ощущений удовольствия и в феномене привыкания к наркотикам. Здесь вновь просматриваются вероятные связи с процессами запоминания на фоне мощных мотиваций.

Много усилий было предпринято для выявления прямого участия опиоидных пептидов в механизмах памяти. Наиболее яркой иллюстрацией сложности ситуации является открытие противоположного действия на память γ -эндорфина и Des-Tyr- γ -эндорфина, с одной стороны, и α -эндорфина и некоторых других эндорфинов, с другой стороны. Первые ускоряют угасание условного рефлекса пассивного, а по некоторым данным, и активного избегания (с этим, кстати, сопряжено и нейролептическое действие этих соединений). Вторые оказывают обратное действие, по крайней мере, в части тестов. При этом трактовка результатов крайне осложняется подавляющим действием опиоидных пептидов на двигательную активность, на восприятие болевых импульсов и на пищевую мотивацию (последнее не относится лишь к Des-Tyr- γ -эндорфину). Что касается простейших опиоидных пептидов—энкефалинов, то данные об их влиянии на процессы памяти еще более противоречивы. С особой остротой выступает применительно к опиоидным пептидам вопрос об адекватности методических подходов, используемых при оценке их действия на память. Поэтому мы вновь вернемся к обсуждению их эффектов в заключительной части настоящего обзора.

В числе пептидов, подавляющих боль, недавно стали упоминать нейротензин [3]. Этот олигопептид проявляет анальгетическое действие, по крайней мере, при центральном введении, а его топография почти полностью повторяет топографию энкефалинов. Особенно интересно, что его эффект не снимается классическим антагонистом опиатов—наллоксоном, и, следовательно, он имеет механизм действия, существенно отличный от опиатов.

Еще один олигонептид, так называемое вещество Р, давно рассматривается как участник процессов передачи болевых импульсов. В ряде случаев он выступает как антагонист энкефалинов и эндорфинов, например, в упомянутых экспериментах по самоведению экспериментальным животным энкефалинов [4].

Выше отмечалось уже подавляющее действие опиоидных пептидов на двигательную активность. Уместно в этой связи указать на ряд пептидных регуляторов, обладающих обратным действием, то есть стимулирующих подвижность, и сопоставить этот их эффект с влиянием на память. Они интересны также тем, что связаны с агрессивным поведением экспериментальных животных. Один из них—тафин [7, 8]—имеет исключительно периферическое происхождение и был впервые открыт и изучен как фактор неспецифического иммунитета. Сейчас установлено, что он является стимулятором двигательной активности в физиологических концентрациях в течение первых 7—15 мин после введения и, кроме того, повышает агрессивность экспериментальных животных. Заметим, однако, что на обучение и память тафин не действует. Это вновь иллюстрирует известное положение о том, что многие общие стимулирующие воздействия не влияют на процессы запоминания.

Наконец, в числе стимуляторов двигательной активности следует упомянуть рилизинг-гормон тиреотропина—тиреолиберин. В этом случае нет указаний на одновременную стимуляцию агрессивности. Интересно, что подобно люлиберину, рассматривавшемуся выше, этот пептид проявляет свое действие на поведение непосредственно, в то время как другую свою функцию—регулятора активности щитовидной железы—осуществляет опосредованно, действуя на выделение тиреотропина из гипсфиза. Тиреолиберин известен также как одно из средств лечения паркинсонизма и общий стимулятор «хорошего настроения» у людей [4]. Имеются данные о некотором стимулирующем действии тиреолиберина на обучение, вероятно, косвенном.

Весьма важным было бы подробное рассмотрение здесь пептидов—регуляторов сна—и как таковых, и как возможных участников процесса консолидации. Однако это область, где пока преобладают противоречивые данные. Так, в отношении ряда описанных в литературе пептидов, полученных из мозга или СМЖ, лишенных сна животных и обладающих как будто бы мощным снотворным действием в малых дозах [2], нет пока широко апробированных сведений о первичной структуре. Лишь недавно получены указания на близость их структуры к мюрамил-пептидам—характерным компонентам оболочек бактерий. Что же касается двух широко изучавшихся вероятных регуляторов сна с установленной структурой—так называемого пептида дельта-сна и вазотокина (рис. 1), то первый, по-видимому, служит фактором, не индуцирующим непосредственно сон, а лишь «предрасполагающим ко сну», а второй—фактором не сна, а снижения двигательной активности [9]. Не исключено, что столь сложный процесс, как сон, требует одновременного участия ряда регуляторов, а в том числе ряда НП.

Интересны первые данные о комплексной регуляции пептидами земной сначки. Полагают, что в этом процессе участвуют бомбезин—пептид, известный, главным образом, способностью снижать температуру тела, опиоидные пептиды и упоминавшиеся выше пептиды, непосредственно участвующие в регуляции сна [10].

В наибольшей же мере с механизмами обучения и памяти связаны такие НП, как АКТГ, МСГ, в особенности их фрагмент Met-Glu-His-Pheп, а также вазопрессины. Их эффекты мы рассмотрим поэтому более подробно, обратив сначала внимание на методические аспекты изучения их действия.

Одним из наиболее широко используемых доказательств участия НП в процессах обучения и памяти является повышение устойчивости временной связи (энграммы) к угашению под влиянием различных НП. Использование этого теста исходит из предположения о том, что чем прочнее временная связь, тем трудней она поддается угашению. Считается, в частности, что устойчивость к угашению может служить мерой эффективности процесса консолидации. Однако такая оценка вряд ли может считаться достаточно правомерной. Известно, что скорость процесса угашения зависит не только от прочности временной связи, но и от силы внутреннего торможения. При определенных построениях экспериментов с использованием пептидов можно столкнуться с влиянием последних преимущественно на процесс внутреннего торможения, неправомерно приписав этот эффект состоянию временной связи. Известно, помимо этого, что целый ряд данных позволяет видеть в процессе угашения особую форму научения, идентичную по некоторым нейрохимическим и нейрофизиологическим характеристикам процессу выработки условного рефлекса. В таком случае нередко наблюдаемое под влиянием пептидов снижение устойчивости временной связи к угашению может рассматриваться как повышение эффективности процессов обучения и закрепления информации в мозгу. Это в особенности относится к таким экспериментам, в которых нейропептид вводится после первого сеанса угашения. Следует, наконец, учитывать и показанную многими исследователями способность пептидов облегчать воспроизведение временной связи. С этой точки зрения устойчивость временной связи к угашению отражает не прочность последней, а эффективность операции ее воспроизведения. Именно так следует, по-видимому, понимать ранние данные De Wied [11] о замедлении угашения оборонительного условного рефлекса в случае введения питерессина перед каждым сеансом угашения и последующие работы такого же плана [31]. Таким образом, устойчивость временной связи к угашению является интегральным выражением комплекса факторов, что весьма затрудняет или даже исключает возможность однозначной интерпретации результатов, полученных с помощью этого теста. Тем не менее, этот тест благодаря высокой чувствительности находит широкое применение при исследовании действия пептидов на процессы памяти, служа индикатором

ром эффекта и выражением одновременного влияния НП на множество процессов, лежащих в основе интегративной деятельности мозга.

Факты влияния АКТГ₄₋₇ (МСГ) и вазопрессинов на процессы обучения и памяти, наряду с данными об изменениях содержания в головном мозгу НП в ходе обучения [12, 13], прямо указывают на бесспорное их участие в интегративной деятельности мозга и стимулируют исследования, направленные на конкретизацию их роли и выяснение механизмов этого участия.

Накопленные к настоящему времени многочисленные фактические данные, обобщенные в ряде обстоятельных обзоров и монографий [19—33], могут быть резюмированы в виде следующих положений.

1. Упомянутые НП оказывают выраженное влияние на процессы обучения и памяти в дозах, намного меньше тех, которые вызывают другие биологические эффекты.

2. Влияние этих НП на процессы обучения и памяти не связано с их гормональными эффектами, что наиболее убедительно доказывается влиянием на указанные процессы фрагментов пептидных гормонов, совершенно лишенных гормональной активности.

3. Особенности влияния НП на процессы обучения и памяти зависят от рода и особенностей используемых условных рефлексов, пола, возраста и индивидуальных особенностей экспериментальных животных, дозы и способа введения НП.

Среди разнообразных доказательств этой роли особо отметим чрезвычайно интересные факты нарушений обучения и памяти при введении антител к вазопрессину и индукции образования антител к АКТГ₄₋₁₀ [14, 15], а также имевшие в свое время сенсационный характер сообщения об улучшении памяти у людей при введении некоторых НП, в частности вазопрессинов и аналогов АКТГ₄₋₇ [16—18].

Что касается различий в роли дериватов АКТГ и вазопрессинов, то обобщая современное состояние вопроса об участии НП в интегративной деятельности мозга, De Wied и Van Ree [33] указывают, что НП семейства АКТГ/МСГ влияют на мотивацию и внимание. Это находит свое выражение в изменениях собственно выработки и воспроизведения временных связей; НП семейства вазопрессинов, в отличие от этого, участвуют в консолидации временных связей. Исходные указания на разную роль разных НП в процессах обучения и памяти были получены в экспериментах на гипофизэктомированных животных [11, 34—36].

В упомянутых работах было сообщено, что вызываемые гипофизэктомией нарушения обучения и памяти устраняются введением АКТГ и его фрагментов АКТГ₁₋₂₄, АКТГ₄₋₁₀, α - и β -МСГ, Lys-вазопрессинном (ЛВП) и Des-Gly-Lys-вазопрессинном (ДГ-ЛВП). Как выяснилось, α - и β -МСГ содержат общий с АКТГ фрагмент—АКТГ₄₋₁₀, чем объясняется общность оказываемых этими пептидами «лечебных» эффектов. Что касается эффектов ЛВП и ДГ-ЛВП, то их природа, по-видимому,

ная, чем у АКТГ и α - и β -МСГ. Важнее, однако, другое: восстанавливая процесс выработки условных рефлексов у гипофизэктомизированных животных, ЛВП и АКТГ₄₋₁₀ обладают разным последствием. После отмены АКТГ₄₋₁₀, вводимшегося перед каждым опытным сеансом при выработке условного рефлекса, количество проявляющихся в опыте условных реакций резко снижалось, то есть последствие было довольно кратковременным. В отличие от этого после отмены ЛВП число проявляющихся в опыте условных реакций оставалось столь же высоким, как и на фоне его введения. Это давало основание полагать, что АКТГ и родственные пептиды влияют преимущественно на выработку условного рефлекса и, следовательно, на факторы, участвующие в этом процессе, а также на воспроизведение выработанных рефлексов, в то время как ЛВП оказывает влияние на фиксацию (консолидацию) временной связи. Дополнительные аргументы в пользу этого представления были получены при изучении особенностей обучения и памяти у крыс с врожденной неспособностью к синтезу ЛВП, страдающих сахарным диабетом (линия Brattleboro). Среди разнообразных нарушений условно-рефлекторной деятельности у этих животных наиболее характерной является неспособность к фиксации временных связей. По данным ряда авторов [37], например, условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) у таких животных еще полностью сохранен сразу после выработки, но уже через 3 ч у них возникает глубокая и стабильная амнезия. Это можно истолковать таким образом, что дефицит ЛВП в мозгу не препятствует выработке и кратковременному сохранению УРПИ, но полностью предотвращает его закрепление в долговременной памяти, то есть глубоко нарушает процесс консолидации.

Другим дополнительным обоснованием предположения о разной роли различных НП в процессах обучения и памяти могут служить данные об улучшении воспроизведения выработанных рефлексов под влиянием аналога АКТГ₄₋₉ —препарата Org-2766. Выработка сложного двигательного-пищевого условного рефлекса у старых (110 недель) крыс протекает практически с такой же скоростью, как у молодых (9 недель) животных, однако при проверке сохранения у старых животных количество ошибочных реакций было значительно больше, чем у молодых [24]. В случае же введения Org-2766 перед проверкой сохранения по числу ошибочных реакций старые животные не отличались от молодых. Интересно, что число ошибочных реакций под влиянием Org-2766 достоверно снижалось у молодых животных и достоверно—у старых. В многочисленных исследованиях на интактных животных было показано, что НП семейства АКТГ/МСГ ускоряют выработку оборонительных и двигательного-пищевых УР и замедляют их угашение, если обе эти операции проводятся на фоне введения НП [38—40]. Детальный анализ этих эффектов показал, что они в значительной степени связаны с изменениями мотиваций, направленности внимания, уровня arousal и ряда других физиологических механизмов. Так, в экспериментах на свободно передвигающихся животных было обнаружено, что введение

АКТГ₄₋₁₀ вызывает тахикардию в ситуациях, обычно сопровождающихся брадикардией [41, 42]. Значение этого факта определяется тем, что брадикардия является одним из выражений пассивно-оборонительного состояния, препятствующего выработке активного избегания [43]. Выработка активного избегания связана с переходом от брадикардии к тахикардии, свидетельствующей о развитии активно-оборонительного состояния. Понятно, что вызываемая АКТГ тахикардия должна способствовать выработке активного избегания, что и наблюдается в большинстве случаев.

Другим важным механизмом эффектов АКТГ₄₋₁₀ является вызываемое этим НП учащение тета-ритма гиппокампа и таламических структур при электрической стимуляции ретикулярной формации (РФ) [44]. Оценивая эти данные, Bohus [31] подчеркивает, что поскольку аналогичные изменения частоты тета-ритма наблюдаются при усилении стимуляции РФ, указанный факт свидетельствует о повышении уровня бодрствования, что, как известно, способствует формированию временных связей. Возможно, повышение уровня бодрствования при введении АКТГ, его фрагментов и аналогов во многих случаях лежит в основе ускорения обучения.

Преимущественное влияние АКТГ и родственных пептидов на процессы выработки и воспроизведения условных рефлексов не означает, что эти пептиды не оказывают влияния на процесс консолидации. Известен целый ряд работ, в которых АКТГ или его фрагменты вводились после сеанса обучения, что сказывалось на сохранении рефлексов [38, 45, 46]. Весьма показательна в этом отношении работа Gold и соавт. [45]. Вводя мышам сразу после выработки своеобразной формы УРПИ 0,03—0,3 МЕ АКТГ, авторы через сутки наблюдали улучшение сохранения этого рефлекса; увеличение дозы АКТГ до 3 МЕ, напротив, значительно ухудшало сохранение УРПИ. Одна из принципиальных находок авторов в этой работе состоит в установлении зависимости эффекта гормона от силы обучения. Помимо этого, авторы показали, что увеличение дозы АКТГ может приводить к инверсии эффекта.

Близкие данные получили Flood и соавт. [46], в опытах которых увеличение дозы АКТГ₄₋₁₀ от 0,1 до 3,0 мг/кг, введившегося мышам сразу после выработки активного или пассивного избегания, вызвало не увеличение, а снижение эффекта, то есть снижение степени улучшения сохранения выработанных рефлексов. Эти наблюдения, нашедшие многократные подтверждения в последующих исследованиях, могут рассматриваться как одна из важных закономерностей действия пептидов на процессы обучения и памяти—зависимость эффектов от дозы и особенностей вырабатываемых рефлексов, в частности от «силы обучения».

Следует подчеркнуть, что в более поздних работах некоторым исследователям не удалось получить четких изменений сохранения выработанных рефлексов и их устойчивости к угашению при введении АКТГ, его фрагментов, аналогов и родственных пептидов после обуче-

ния [24]. Улучшение сохранения УРПИ наблюдалось лишь в случае введения большой дозы—5 мг/кг Ovg—2766 перед обучением [47], что, очевидно, явилось простым следствием улучшения процесса выработки временной связи—закономерность, хорошо известная в физиологии памяти [48, 49]. И все же, констатируя несомненное действие на процессы обучения, нет оснований исключать и возможность влияния пептидов семейства АКТГ/МСГ на процесс консолидации. Не говоря уже о том, что ряду исследователей удавалось наблюдать такого рода эффекты, вызываемые этими НП, изменения функционального состояния мозга при определенных условиях не могут не сказаться на процессе консолидации. Достаточно в связи с этим упомянуть данные Bloch [50, 51], согласно которым электрическая стимуляция ретикулярной формации среднего мозга ускоряет процесс консолидации и делает его более эффективным. Влияние НП семейства АКТГ/МСГ на воспроизведение ранее сформированной временной связи ярче всего выступает в экспериментах, в которых введение НП перед проверкой сохранения временных связей, подвергнутых амнезирующим воздействиям, устраняет амнезию [52—54]. Весьма вероятно, что вызываемое АКТГ повышение устойчивости временных связей к угашению (см. ниже) обусловлено облегчением их воспроизведения. Таким образом, есть все основания полагать, что НП семейства АКТГ/МСГ оказывают влияние на формирование, фиксацию и воспроизведение энграмм, то есть действительно являются полифункциональными. Столь же полифункциональными являются эндогенные опиоиды и вазопрессины. Введение большинства эндогенных опиоидов перед выработкой условных рефлексов активного избегания нарушает их выработку, а при введении сразу после обучения ухудшает их сохранение [55—59]. Напротив, блокада опиоидных рецепторов палоксоном улучшает сохранение временных связей. На основании такого рода фактов даже сформулировано представление о наличии в мозгу физиологического амнезирующего механизма, представленного системой эндогенных опиоидов [59].

Однако описан целый ряд фактов, не укладывающихся в это представление. Так, под влиянием введения Met-энкефалина сразу после выработки УРПИ улучшается его сохранение [60]. Такой же эффект наблюдается при введении α -эндорфина [61]. При этом введение α -эндорфина за 1 ч до проверки сохранения УРПИ улучшает его воспроизведение [61], а введение энкефалинов устраняет амнезию [62], что также может быть связано с улучшением воспроизведения энграммы. Помимо этого, показаны различия в эффектах энкефалинов у хорошо и плохо обучающихся животных и зависимость этих эффектов от состояния моноаминергических систем мозга [63, 64]. описано также повышение устойчивости к угашению ранее выработанных оборонительных временных связей под влиянием Met-энкефалина и α -эндорфина [65—67]. Из приведенных данных следует, что эндогенные опиоиды оказывают влияние на формирование, фиксацию (консолидацию) и воспроизведение временных связей, то есть в сфере их влияния находятся все операции функции памяти.

Что же касается НП семейства вазопрессинов, то устоявшаяся точка зрения, согласно которой они избирательно влияют на процесс консолидации [33], требует определенных уточнений. Дело в том, что имеются прямые доказательства влияния вазопрессинов на выработку условных рефлексов [31, 68] и их воспроизведение после амнезирующих воздействий [69]. Столь характерное для вазопрессинов повышение устойчивости временных связей к угашению является ярким выражением их влияния на различные операции интегративной деятельности мозга, что вновь доказывает полифункциональность и этого семейства НП. Важным и, по-видимому, эффективным способом участия НП в регуляции интегративной деятельности мозга является возможность прямо противоположных воздействий на одну и ту же форму деятельности разных НП одного семейства. Так, α -эндорфин улучшает, а γ -эндорфин ухудшает сохранение временных связей. Вазопрессин резко повышает устойчивость временных связей к угашению и улучшает консолидацию временных связей, окситоцин в этом отношении оказывает прямо противоположное действие. При оценке регулирующей роли НП в процессах обучения и памяти следует также учитывать зависимость вызываемых НП эффектов от индивидуальных особенностей животных, уровня испытуемых ими мотиваций, рода и особенностей используемых условных рефлексов и ряда других факторов. Накапливаются данные о «нормализующем» действии НП, степень которого пропорциональна степени отклонения той или иной функции от оптимального уровня. В исследованиях на людях, например, показано, что у лиц с относительно низкими показателями памяти влияние вазопрессина и аналогов АКГГ₄₋₇ на эту функцию носит более выраженный характер [24, 72].

По данным Кругликова [63], Met-энкефалин улучшает выработку и сохранение условных рефлексов у плохо обучающихся животных и ухудшает эти процессы у хорошо обучающихся животных. Эти исследования расширяют представление о полифункциональности НП, характеризуя еще один важный аспект их биологического действия.

Яркой иллюстрацией полифункциональности лизинвазопрессина могут служить данные [70], согласно которым под влиянием этого пептида улучшается смысловая, но не механическая память и повышается эффективность условнорефлекторной (с использованием апоморфина) терапии хронического алкоголизма. Эти наблюдения представляют исключительный интерес, так как свидетельствуют о возможности использования вазопрессинов (и, вероятно, других НП) для повышения эффективности определенных форм терапии.

Процессы обучения и памяти, таким образом, находятся под контролем разных семейств НП. В связи с этим первоочередной задачей следует, по-видимому, считать изучение взаимодействия НП в процессах обучения и памяти. Можно ожидать, что на этом пути будут вскрыты многие важные механизмы участия НП в интегративной деятельности мозга и подлинная роль их полифункциональности.

PEPTIDES, LEARNING, MEMORY

(polyfunctional principle)

ASHMARIN I. P., KRUGLIKOV R. I.

M. V. Lomonosov State University, Moscow Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, USSR Academy of Sciences, Moscow

The data concerning the versatile biological effects of neuropeptides are considered. According to them one neuropeptide participates in the regulation of numerous functions and one function is regulated by numerous neuropeptides. On this basis an idea is put forward about the polyfunctional principle of neuropeptides action, namely in the processes of learning and memory. The data on the participation of the same neuropeptides in the regulation of various processes, such as formation, fixation and reproduction of temporary connections (memory traces) and involvement of the different neuropeptides in the regulation of the same operation of the memory function are discussed. The dependence of the effect of neuropeptides on learning and memory from their dose, individual properties, functional state of the organism as well as from the peculiarities of the tests used is emphasized.

ЛИТЕРАТУРА

1. Peptides in neurobiology. Ed. H. Gainer. New York, Plenum Press, 1977.
2. Ашмарин И. П. Патол. физиол. эксп. терап., 4, 13, 1982.
3. Snyder S. H. Science, 209, 976, 1980.
4. Neurosciences Research Program Bulletin, MIT Press, London, v. 16, 1980.
5. Peptides, Proc. XVI Amer. Pept. Symp., Ed. E. Gross, J. Meienhofer, Pierce Chem. Comp., Rockford, Illinois, 1979.
6. Morley J. S. Trends Pharmac. Sci., 1, 463, 1980.
7. Андреев С. М., Аюхин К. В., Антонова Л. В. ДАН СССР, 253, 498, 1980.
8. Psychopharmacology of aggressiveness. New York, Raven Press, 1979.
9. Титов С. А. ДАН СССР, в печати.
10. Kalter V. G., Folk G. E. Comp. Biochem. Physiol., 63A, 7, 1979.
11. De Wied D.—In: Frontiers in neuroendocrinology. Ed. W. F. Ganong a L. Martini. New York, Oxford University Press, p. 97, 1969.
12. Izquierdo I., Souza D. O., Carrasco M. A. et al. Psychopharmacology, 70, 173, 1980.
13. Izquierdo I., Perry M., Dias R. D., Souza D. O., Ellsabetzky E., Carrasco M., Orsinger O. A., Netto C. A.—In: Endogenous peptides and learning and memory processes. Ed. J. L. Martinez et al. New York, p. 269, 1982.
14. Van Wimersma Greidanus T. B., De Wied D. Behav Biol, 18, 325, 1976.
15. Антонова Л. В., Бурбаева Г. Г., Ашмарин И. П., Каменский А. А. ДАН СССР, 258, 1477, 1981.
16. Legros J. J., Gilot P., Seron X. et al. Lancet, 8054, 41, 1978.
17. Oliveros J. C., Jandall M. K., Temist-Berthier et al. Lancet, 8054, 42, 1978.
18. Anderson L. T., David R., Bonnet K., Dancis J. Life Sci., 24, 905, 1979.
19. Gitspen W. H., Wan Ree J. M., De Wied D.—In: Internat. Review of Neurobiology. Ed. J. R. Smythies, R. J. Bredley. Academic Press, 20, 209, 1977.
20. De Wied D. Life Sciences, 20, 195, 1977.
21. De Wied D., Gitspen W. H.—In: Peptides in Neurobiology. Ed. H. Gainer, New York—London, Plenum Press, 397 p., 1977.
22. Beckwith B., Dandman C. Neurosciences and Biobehavioral Reviews, 2, 311, 1978.

23. Шерстнев В. В., Полетасв А. Б., Долгов О. Н. Успехи физиол. наук, 10, 46, 1979.
24. Rigter H., Crabbe J. C.—In: Vitamins and Hormones, Acad. Press, 37, 154, 1979.
25. Kastin A. J., Olson R. D., Schally A. V., Coy D. H. Life Sciences, 25, 401, 1979.
26. Olson G. A., Olson R. D., Kastin F. J., Coy D. H.—In: Neuroscience Biobehavioural Reviews, 3, 285, 1979.
27. Riley A. L., Zellner D. A., Duncan H. J. Neuroscience and Biobehavioural Reviews, 4, 69, 1980.
28. Судаков К. В., Сидоренко Т. С. Успехи физиол. наук, 12, 131, 1981.
29. Kovacs G. L., Bohus B., Versteeg D. H. G.—In: Progr. Brain Res. Ed. McConnell et al., Elsevier, 53, p. 123, 1980.
30. Осиповский С. А., Полесская М. М. Успехи физиол. наук, 13, 74, 1982.
31. Bohus B. Int. Ment. Health, 9, 3—4, 6, 1982.
32. De Wied D., Jolles J.—In: Physiological Reviews, 62, 976, 1982.
33. De Wied D., Van Ree J. M. Life Sciences, 31, 709, 1982.
34. Gold P. E., McGaugh J. L.—In: Neuropeptide Influences on the Brain. Ed. L. H. Miller et al., New York, Raven Press, p. 127, 1977.
35. Bohus B., Gispen W. H., De Wied D. Neuroendocrinology, 11, 137, 1973.
36. Greven H. M., De Wied D.—In: Drug Effects on Neuroendocrine Regulation, ed. E. Zimmerman et al. (Progr. Brain Res., v. 39) Amsterdam, Elsevier, p. 429, 1973.
37. Van Wimerzma Greidanus T. B., Bohus B., De Wied D.—In: Hormones Homeostasis and the Brain, ed. Gispen W. H. et al. (Progr. Brain Res., v. 42) Amsterdam, Elsevier, 135 p., 1975.
38. Ашмарин Н. П., Каменский А. А., Шелехов С. Л. ДАН СССР, 240, 1245, 1978.
39. Ашмарин Н. П., Антонова Л. В., Титов С. А., Максимов Л. А., Каменский А. А. Ж. высш. нервн. деят., 30, 1196, 1980.
40. Виноградов В. М., Медведев В. И., Гречко А. Т., Бахарев В. Д., Пономарева-Степная М. А. Физиол. ж. СССР, 66, 409, 1980.
41. Bohus B.—In: Hormones, Homeostasis and the Brain. Ed. W. H. Gispen et al. Progr. Brain Res., Amsterdam, Elsevier, v. 42, 275 p. 1975.
42. Bohus B.—In: Hypertension and brain mechanisms. Progr. Brain Res., Amsterdam, Elsevier, 47, 277 p. 1977.
43. Абуладзе Г. В., Чучулашвили Н. А. Сердце, активное избегание и эмоции. Тбилиси, Мецнереба, 1981.
44. Urban J., De Wied D. Exp. Brain Res., 24, 325, 1976.
45. Gold P. E., Van Buskirk R. B. Behav. Biol., 16, 387, 1976.
46. Flood J. F., Jarvik M. E., Bennet E. L., Orme A. E. Pharmacol., Biochem. Behav., 5, suppl. 1, 41, 1976.
47. Martinez Jr. J. L., Vasquez B. J., Jensen R. A., Soumiren-Mourat B., McGaugh J. L. Pharmacol. Biochem. Behav., 10, 145, 1979.
48. Кругликов Р. И.—В кн.: Физиология высшей нервной деятельности, ч. II, М., Наука, с. 34, 1978.
49. Кругликов Р. И. Нейрохимические механизмы обучения и памяти. М., Наука, 1981.
50. Bloch V. Brain Res., 24, 561, 1970.
51. Bloch V.—In: Neural Mechanisms of Learning and Memory. Ed. M. R. Rosenzweig et al. E. L. Benneth, MIT Press, Cambridge, 583 p., 1976.
52. Rigter H., Van Riezen H., De Wied D. Physiol. Behav., 13, 381, 1974.
53. Rigter H., Greven H., Van Riezen H. Neuropharmacology, 16, 545, 1977.
54. Rigter H., Van Riezen H. Physiol. Behav., 14, 563, 1978.
55. Martinez J. L., Rigter H., Van der Gugten J.—In: Endocrinology, Neuroendocrinology, Neuropeptides. Ed. E. Stark et al., London, Pergamon Press, p. 273, 1981.
56. Rigter H., Jensen R., Martinez J. L., Messing R. B., Vasquez B. J., Llang K. C., McGaugh J. L. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 73, 3729, 1980.

57. *Rigter H., Hannan T. J., Messing R. A., Velliquette J., McGaugh J.* Life Sci., 26, 337, 1980.
58. *Izquierdo I., Dias R.* Neuroscience Letters, 22, 189, 1981.
59. *Izquierdo I., Dias R., Perry M. L., Souza D. O., Elisabetsky E., Carraso M. A.*—In: Neuronal Plasticity and Memory Formation, Ed. C. Ajmone Marsan and, H. Matthies. New-York, Raven Press, 89 p., 1982.
60. *Stein L., Belluzzi J. D.* Federation Proc., 38, 2468, 1979.
61. *Kovacs G. L., Bohus B., De Wied D.* Neuroscience Letters, 22, 79, 1981.
62. *Rigter H.* Science, 200, 85, 1978.
63. *Кругликов Р. И., Гольдберг М. Б., Майзелис М. Я., Заблудовский А. Л.* Изв. АН СССР, сер. биол. и мед. науки, 778 1980.
64. *Кругликов Р. И., Орлова Н. В., Гецова В. М., Мац В. Н.* Нейрохимия, 2, 1, 3—11, 1983.
65. *Bohus B.* Adv. Biol. Psychiat., 5, 7, 1980.
66. *De Wied D., Bohus B., Van Ree J. M., Urban J. J.* Pharm. Exp. Ther., 224, 570, 1978.
67. *De Wied D.* Ann. NY Acad. Sci., 297, 263, 1977.
68. *De Wied D., Bohus B.*—In: Brain Mechanisms in Memory and Learning: From the Single Neuron to Man. Ed. M. A. B. Brazier. New-York, Raven Press 139 p. 1979.
69. *Lande S., Flexner J. B., Flexner L. B.* Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 69, 558, 1972.
70. *Стрелец В. Б., Арцеулова О. К., Курницкая И. В.*—В кн.: Материалы Всесоюз. симпоз. Механизмы пластичности мозга при функциональных и патологических воздействиях. Махачкала, т. 2, 128 с., 1982.

Московский государственный
университет им. М. В. Ломоносова,
Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии АН СССР, Москва

Поступила 26. I 1983