



УДК 612.827.612.143

## ВЛИЯНИЕ НА ПАМЯТЬ ЖИВОТНЫХ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ МОЗГА ПРИ ДЕЙСТВИИ ДИСУЛЬФИРАМА И L-ДОФА

АГЪВАЗАШВИЛИ И. М., ИОРДАНИШВИЛИ Г. С., НИКОЛАИШВИЛИ М. И.

Институт физиологии АН ГССР им. И. С. Бериташвили, Тбилиси

Показано, что однократная внутривentricularная инъекция 100 мг/кг дисульфирама вызывала значительные сдвиги в метаболизме катехоламинов в ткани головного мозга крыс, но формирование эмоциональной реакции страха и условного рефлекса двустороннего избегания у них при этом не нарушалось. Ежедневное введение препарата не препятствовало формированию реакции избавления от безусловного болевого раздражителя, но предотвращало выработку условного рефлекса двустороннего избегания. Однократная инъекция L-ДОФА в дозе 100 мг/кг вызывала увеличение содержания дофамина и норадреналина в головном мозгу, а также их соотношения к серотонину и облегчала сохранение условной реакции страха. Ежедневная инъекция L-ДОФА затрудняла выработку условного рефлекса двустороннего избегания. Полученные данные свидетельствуют о существовании определенного оптимального диапазона концентраций и соотношений количеств норадреналин/серотонин и норадреналин/дофамин в мозгу, в пределах которого катехоламинергические механизмы реализуют максимальное участие в процессах обучения и памяти.

В последнее время появилось большое количество противоречивых данных, касающихся вопроса о роли биогенных аминов в высшей нервной деятельности, в организации сложных процессов памяти [1—5]. В частности, существует разногласие в оценке эффектов серотонина (5-ОТ), норадреналина (НА) и их предшественников на обучение и формирование разных форм памяти животных [1—5], что затрудняет обобщение и систематизацию экспериментального материала. Очевидно, что только дальнейшее накопление фактических данных даст возможность определить подлинную роль аминов в процессах обучения и памяти. В связи с этим целью настоящей работы было исследование влияния изменения функционального состояния моноаминергических систем головного мозга на формирование условно-рефлекторной и образной памяти животных.

### Материалы и методы

Опыты проводили на беспородных белых крысах-самцах массой 150—200 г. Для воздействия на норадренергические механизмы мозга использовали ингибитор

синтеза НА—дисульфирам (антабус), снижающий содержание НА путем блокирования дофамин- $\beta$ -гидроксилазы [6, 7]. Для повышения общего содержания НА вводили его предшественник L-ДОФА. Дисульфирам и L-ДОФА вводили животным внутривбрюшинно. Контрольным крысам вводили в том же объеме физиологический раствор. Содержание катехоламинов (КА) и серотонина в разных структурах головного мозга (в передней и задней половине больших полушарий, в гиппокампе и четверохолмии) определяли по методу тонкослойного распределения дансильпроизводных [7]. Производили расчет изменения количественного соотношения между аминами в этих же структурах, так как для поддержания нормального уровня функциональной активности ЦНС важное значение имеет не только общее содержание биогенных аминов, но и соотношение между ними [1—11]. Исходя из этого, определяли количественное соотношение между НА и 5-ОТ, а также дофамином (ДА) и 5-ОТ. Данные обработаны статистически [14].

Для исследования образной памяти у крыс была использована методика, согласно которой условная реакция пассивного избегания (УРПИ) или эмоциональная реакция страха у крыс формируется после первого же болевого раздражения и удерживается в памяти неделями и месяцами, не требуя повторного подкрепления. Поэтому, в соответствии с классификацией Бериташвили [9], данное поведение можно считать проявлением образной памяти. Следует отметить, что проверку сохранения эмоциональной реакции страха или УРПИ производили в разное время от момента выработки: через 15—30 мин, на 2- или 3-й день, а также через более длительные интервалы времени. С этой целью крысу вновь сажали в светлое отделение камеры и наблюдали за ее поведением. Если в течение 1 мин крыса не проникла внутрь темной камеры, то УРПИ считали сохраненной. Подробное описание использованной методики дано в ряде публикаций [1, 10, 11].

С целью изучения долговременной условно-рефлекторной памяти у крыс выработывали условный рефлекс двустороннего избегания (УРДИ). Опыты проводили в небольшой камере (47×60 см), разделенной перегородкой высотой 12 см на два отсека. Каждое отделение камеры имело решетчатый пол, через который попеременно пропускали электрический ток напряжением 20—30 В, сочетавшийся с действием условных сигналов. Крысу обучали перепрыгивать на сигнал (свет лампочки) через барьер из одного отсека в другой, свет включали через 1—1,5-минутные интервалы и подкрепляли на 5-й раз электрическим раздражением. В день опыта животным предъявляли по 20 сочетаний. Поведение считали закрепленным, если у крыс в ответ на условный сигнал количество правильных реакций в течение 3-х дней работы подряд составляло не менее 90%.

## Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что дисульфирам в дозе 100 мг/кг спустя 1 ч после инъекции вызывал значительное снижение содержания НА во всех изученных структурах головного мозга (рис. 1), при этом в различных структурах изменения количества НА были выражены в разной степени. Полученные результаты указывают, что дисульфирам вызывал снижение количества НА в структурах гиппокампа на 44%, а в передней половине больших полушарий—на 36%. Эти изменения статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). В структурах задней половины полушарий и в четверохолмии изменения количества НА оказались соответственно равны 24 и 46%. Особого внимания заслуживает резкое снижение содержания НА в гиппокампе, которому приписывается важное значение в формировании эмоционально-мотивированных поведенческих актов [12].

Расчеты показали также значительный дисбаланс между моно-

амнинами. Так, после инъекции препарата у крыс соотношение НА/5-ОТ в передней половине полушарий снижалось на 42%, а в структурах гиппокампа и четверохолмия—в среднем на 48%. Эти изменения также статистически достоверны ( $p < 0,05$ ).

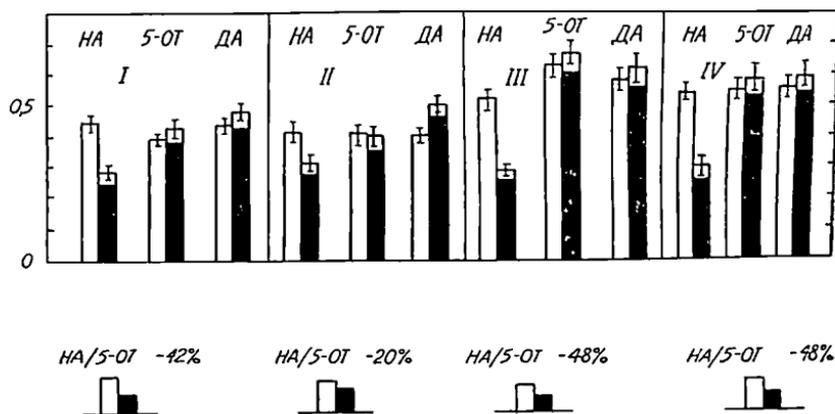


Рис. 1. Влияние дисульфирама на содержание биогенных аминов (в мг/кг влажной ткани, по оси ординат) в разных отделах головного мозга крыс (средние данные 6-и опытов). I—передняя часть больших полушарий мозга; II—задняя часть больших полушарий мозга; III—гиппокамп; IV—четверохолмие. НА—норадреналин, 5-ОТ—серотонин, ДА—дофамин, □—контроль, ■—дисульфирам; НА/5-ОТ—соотношение норадреналина и серотонина.

В то же время, как показали поведенческие опыты, при инъекции дисульфирама в дозе 100 мг/кг, несмотря на значительное снижение НА в структурах головного мозга, формирование эмоциональной реакции страха у крыс не нарушалось. После выработки УРПИ сохранение реакции страха у подопытных крыс почти не отличалось от сохранения УРПИ у контрольных. Кроме того, поведенческие опыты показали также, что однократная инъекция дисульфирама практически не нарушала формирования и закрепления УРПИ.

При ежедневных инъекциях препарата у крыс наблюдали полное угнетение процесса выработки условного поведения. Общая доза препарата, полученная животными за время экспериментов, длившихся в течение 8 дней, равнялась 800 мг/кг. За это же время было произведено более чем 160 сочетаний света лампочки с электрическим раздражением лап. В течение опытов латентный период избавления от болевого безусловного раздражителя колебался изо дня в день, но все же было отмечено постепенное его уменьшение (до 1—2 с). Однако только у одной из 5 подопытных крыс на 6-й день опытов было зарегистрировано лишь три случая условно-рефлекторного избегания. Иными словами, при ежедневном введении дисульфирама у крыс реакция избавления от электрического раздражения формировалась,

но практически полностью была исключена возможность выработки УРПИ.

В следующей серии опытов (рис. 2) изучали влияние изменения содержания КА в ткани мозга, вызванные инъекцией L-ДОФА, на эмоциональную реакцию страха и условно-рефлекторную память. Литературные данные об изменении содержания КА в мозгу при введении L-ДОФА противоречивы. В одних исследованиях [4] при этом было найдено повышенное содержание как ДА, так и НА, в других [13] повышение содержания НА в мозгу обнаружено не было, хотя уровень содержания ДА значительно возрастал. Было показано так-

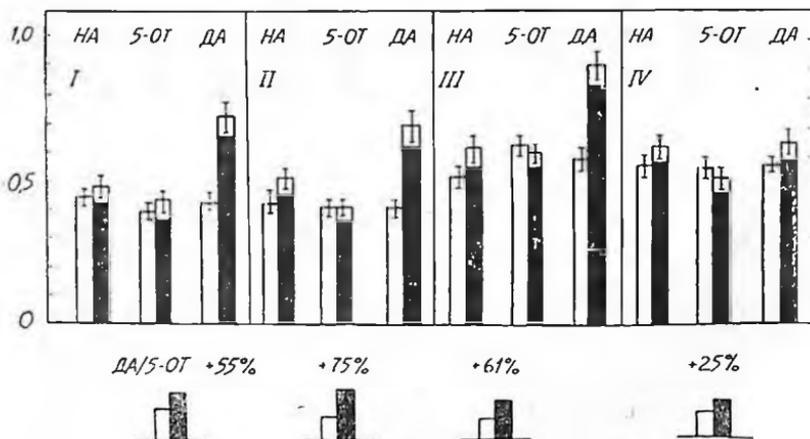


Рис. 2. Влияние L-ДОФА на содержание биогенных аминов (в мг/кг влажной ткани, по оси ординат) в разных отделах головного мозга крыс (средние данные 6-и опытов). Обозначения те же, что и на рис. 1. ДА/5-ОТ—количественное соотношение дофамина и серотонина.

же, что введение L-ДОФА активно стимулировало синтез ДА, вызывая одновременно и соответствующее снижение концентрации 5-ОТ [13].

Нами было установлено, что L-ДОФА в дозе 100 мг/кг через 4 ч после его введения приводил к увеличению содержания в ткани мозга крыс как НА, так и ДА (рис. 2). При этом статистически достоверное увеличение количества ДА имело место во всех исследуемых структурах мозга, кроме четверохолмия. Расчеты показали, что статистически достоверные увеличения соотношения ДА/5-ОТ отмечаются в передней половине больших полушарий на 55%, в структурах задней половины полушарий и в четверохолмии — на 75 и 61% соответственно ( $p < 0,05$ ).

В экспериментах по изучению поведенческих реакций было установлено, что одноразовое введение 100 мг/кг L-ДОФА не препятствовало формированию и последующему воспроизведению эмоциональ-

ной реакции страха у крыс. Однако было замечено, что с 10 дня тестирования число крыс с сохранением реакции страха в подопытной группе всегда было больше, чем в контрольной, что, по-видимому, отражало некоторую тенденцию к улучшению сохранения следов эмоциональной памяти.

Значительные изменения были обнаружены при выработке УРДИ на фоне хронических ежедневных инъекций 100 мг/кг L-ДОФА. Напомним, что опыты с выработкой УРДИ начинали через 1 ч после инъекции препарата. На первое электрическое раздражение у большинства крыс отмечалось развитие сильной эмоциональной реакции страха, которая выражалась в пiske, хаотических побежках с дефекацией и уринацией. При повторных сочетаниях поведение животных становилось еще более хаотичным: крысы наталкивались на стены камеры, постоянно подпрыгивая; учащалась дефекация. Сильная хаотическая двигательная и эмоциональная активность вызывала задержку избегания от безусловного раздражителя: животные, в отличие от контрольных, с очень большой задержкой (15—20 с) перепрыгивали в безопасный отсек камеры. Состояние повышенной двигательной и эмоциональной активности у крыс в ответ на электрическое раздражение было отмечено и на 2- и 3-й день опытов. На 3—4-й день у некоторых крыс стали проявляться реакции избегания на условный сигнал, но они имели спорадический характер. В течение одного дня из 20 предъявлений условного сигнала было лишь 2—3 случая УРДИ; у одной крысы наблюдали некоторые симптомы, напоминающие развитие состояния невроза. Они выражались почти в полном отказе перепрыгивать через барьер не только на условное, но и безусловное раздражение: при нанесении электрического удара крыса беспокойно двигалась на одном месте, или, съездившись, дрожала и лишь редко, когда электрическое раздражение продолжалось (в течение 30—40 с), она перепрыгивала в безопасный отсек.

Максимальное количество УРДИ на 5—6-й дни опытов у крыс составляло в среднем 15—20%, в то время как у контрольных на 5-й день оно достигало 75, а на 7—8-й день—90—100%. Прекращение введения препарата с 9 дня опытов очень незначительно увеличивало у некоторых крыс число УРДИ, в среднем достигавшее 20—30% от общего количества предъявленных за день условных стимулов.

Следовательно, ежедневные введения 100 мг/кг L-ДОФА у крыс вызывают достоверное затруднение в процессе выработки и воспроизведения УРДИ.

Нарушение нормального процесса выработки условного оборонительного поведения при хронических инъекциях L-ДОФА, очевидно, было связано с развитием у крыс сильной эмоциональной реакции страха в ответ на электрическое раздражение. Хаотическая двигательная и эмоциональная активность, которая наблюдалась у крыс во время страха, препятствовали формированию прочной ассоциации между нервными структурами, воспринимающими световой раздра-

житель, и комплексом нервных структур, обуславливающих реакцию избавления от него.

Таким образом, на основании проведенных экспериментов выяснилось, что изменение функционального состояния моноаминергических систем мозга с помощью однократового введения L-ДОФА или дисульфирама в дозах 100 мг/кг существенно не отражается ни на формировании эмоциональной реакции страха, ни на выработке и последующем воспроизведении УРДИ. Хронические же, ежедневные инъекции этих препаратов в тех же дозах вызывали резкие изменения высшей нервной деятельности животного: в результате инъекции L-ДОФА формирование УРДИ сильно угнеталось, а при ежедневных инъекциях дисульфирама выработка такого поведения практически полностью исключалась.

Отсутствие эффекта при однократовой инъекции дисульфирама и L-ДОФА в дозе 100 мг/кг на применяемые нами поведенческие тесты дает основание заключить, что не всякое нарушение метаболизма НА в ткани головного мозга и изменения его количественного соотношения к 5-ОТ могут отрицательно отразиться на процессе формирования индивидуальной памяти животного. Полученные данные указывают на существование определенного оптимального диапазона концентрации и соотношения НА/5-ОТ и НА/ДА в ткани мозга, в пределах которого катехоламинергические механизмы мозга реализуют свое максимальное участие в процессах памяти [1]. Отклонение от этого диапазона, очевидно, влечет за собой нарушение механизмов индивидуальной памяти. Об этом свидетельствуют и данные, согласно которым резкое снижение содержания НА в ткани мозга, достигавшееся однократовой инъекцией 300 мг/кг дисульфирама, полностью предотвращало выработку УРДИ [1]. Возможно, что сходный эффект мы наблюдали и в наших опытах при хронических ежедневных инъекциях дисульфирама и L-ДОФА.

## MEMORY AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF BRAIN MONOAMINEERGIC SYSTEMS UNDER THE EFFECT OF DISULPHIRAM AND L-DOPA

AIVAZASHVILI I. M., IORDANISHVILI G. S., NIKOLAISHVILI M. I.

I. S. Beritashvili Institute of Physiology, Academy of Sciences  
of the Georgian SSR, Tbilisi

A single intraperitoneal injection of disulphiram (100 mg/kg) was shown to produce considerable changes in the catecholamine metabolism in the rat brain tissue. However, the building of the emotional reaction of fear and conditioned reflex of the double avoidance under these conditions was not disturbed. Daily injections of the drug did not interfere with the building of avoidance reaction but prevented the elaboration of conditioned reflex of the double avoidance. A single injection of L-DOPA

(100 mg/kg) called forth the increase in dopamine (DA) and noradrenaline (NA) content in the brain, as well as their ratio to serotonin (5-HOT), and facilitated the retention of fear conditioned reaction; while its daily injection hampered the elaboration of conditioned reflex of double avoidance. Data obtained speak in favour of the existence of an optimal range of concentration and ratio of NA/5-HOT and NA/DA in brain and within this range the optimal participation of catecholaminergic mechanisms in learning and memory.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Кругликов Р. И.* Нейрохимические механизмы обучения и памяти (под ред. М. Н. Ливанова), М., Наука, 1981.
2. *Кометиани П. А., Алексидзе Н. Г., Клейн Е. Э.* Нейрохимические аспекты памяти (под ред. Р. И. Кругликова), Тбилиси, Мецниереба, 1980.
3. *Громова Е. А.* Успехи физиол. наук, т. 8, с. 24—44, 1977.
4. *Громова Е. А.* Эмоциональная память и ее механизмы, М., Наука, 1980.
5. *Семенова Т. П.*—В кн.: Структуро-функциональные основы механизмов памяти (под ред. Е. А. Громовой), с. 120—133, М., Наука, 1973.
6. *Ильченко Р. Ю.* Фармакология поведения и памяти (под ред. А. Д. Слюмина), Новосибирск, Наука, 1972.
7. *Чилингаров А. О.* Сообщ. АН ГССР, т. 65, № 2, с. 461—463, 1972.
8. *Кругликов Р. И., Орлова Н. В.* Журн. высш. нервн. деят-сти, т. 26, с. 120—126, 1976.
9. *Бериташвили Н. С.* Память позвоночных животных, ее характеристика и происхождение (под ред. С. А. Чепунова), Тбилиси, Мецниереба, 1974.
10. *Айвазашвили Н. М., Норданишвили Г. С., Чикваидзе В. Н.* Докл. АН СССР, т. 212, № 6, с. 1479—1480, 1973.
11. *Айвазашвили Н. М., Норданишвили Г. С.* Сообщ. АН ГССР, т. 77, № 3, с. 701—703, 1975.
12. *Виноградова О. С.* Гиппокамп и память (под ред. М. Н. Ливанова), М., Наука, 1975.
13. *Алликметс М. Ж.* Уч. зап. Тартуск. госуниверситета. Труды по медицине, т. 34, с. 9—20, Тарту, 1977.
14. *Ойвин Н. А.* Патол. физиология, и эксперим. терапия, т. 4., с. 76—85., 1960.

Поступила 9. IV. 1984