

УДК 612.821.6+615.017.8

## ФИЗИОЛОГИЯ

Г. Е. Григорян, Н. Е. Акопян, А. М. Стольберг

## Влияние пуфемиды на лабиринтное обучение белых крыс

(Представлено академиком АН Армянской ССР В. В. Фанарджяном 3/VI 1985)

В связи с рекомендацией широкого и продолжительного применения пуфемиды в лечении больных эпилептической болезнью (<sup>1</sup>) ставилось необходимым испытание препарата на сохранность процессов обучения и памяти в условиях длительного эксперимента.

Опыты проведены на беспородных крысах ( $n=15$ ) обоего пола массой 210—300 г. В качестве теста индивидуального обучения крыс применяли «шестиходовой» и «Т-образный» лабиринты закрытого типа. Наблюдение за поведением животного во время опыта производили через прозрачный верхний покров установки. Опыты проводили по следующей схеме: крысу высаживали из общей клетки в небольшую пластмассовую корзину, где она проходила 2—3-минутную адаптацию. Далее ее помещали в стартовую камеру (СК) лабиринта, где она адаптировалась еще 1—2 мин. По мере привыкания к данной обстановке время задержки животного в СК сокращалось до 10—15 с, что совпадало с реакцией готовности к очередной пробе открывания двери и выходу крысы из СК в лабиринт. Учитывали параметры следующих элементов поведения: латентный период и время реакции побежки к кормушке, время задержки у кормушки, возвращения к исходной позиции и гигиенических процедур. Кроме того регистрировали число заходов в тупики при побежке к кормушке, при возвращении в СК и межсигнальных реакций. За критерии обучаемости принимали 100%-ное выполнение правильных ответных реакций, а также минимализацию с последующей стабилизацией параметров пищедобывательных навыков. Животных брали на опыт при суточной пищевой депривации не чаще, чем 1 раз в 2—3 дня.

В контрольных опытах группа крыс ( $n=7$ ) обучалась в ответ на открывание двери СК «шестиходового» лабиринта находить наиболее короткий путь к пище, расположенной в конце установки. Согласно заданной программе крысы должны были усвоить последовательную серию с неправильной альтернативой поворотов влево, вправо (ЛППЛЛП) на пути к пище. Оказавшись в лабиринте, животное начинает блуждать по разным его участкам, тщательно исследуя их. Многократное повторение заходов в тупики при постулательном движении чередовалось с возвращением к пройденным отрезкам пути в лабиринте, задержкой в коридорах лабиринта, где имелись или внезапно возникали некоторые новые ориентиры. Эти признаки поведения свидетельствовали о наличии побуждений у животного к получению информации о незнакомой

обстановке с целью удовлетворения возникшей в данный момент потребности к пище, к самосохранению и т. д. (2). Понсковое поведение нередко прерывалось вспышками различных форм двигательной активности в виде груминг реакций. Оно, наконец, приводило животного к кормушке, заправленной кусочком творога. Конструкция наших лабиринтов и условия эксперимента позволяли подопытным крысам обучаться не только навыку нахождения объекта доминирующей потребности—пищи, но и навыку самостоятельного возвращения (после каждого подкрепления) к исходной позиции, захода в СК, задержки там до тех пор, пока дверь не будет закрыта и вновь открыта. Только в этом случае они могли рассчитывать на повторное вознаграждение. Крысы обычно имеют тенденцию делать все меньше и меньше ошибок (ими являются заходы в тупики) и тратить все меньше времени от старта до финиша, пока, наконец, научатся добираться до цели кратчайшим путем. Для этого требовалось не более 2—5 опытов. Совершенствование навыка возвращения в СК шло значительно медленнее и практически не доходило до качественного уровня навыка побежки к кормушке при тех же сроках тренировки. Это свидетельствовало о том, что возвращение в СК является для крыс в данных условиях, очевидно, слабо мотивированным пищедобывательным актом целостного адаптивного поведения, особенно в начальном периподе научения. Со временем, однако, и реакция возвращения в СК приобрела для животного определенный смысл. Она вписывалась в общий контекст функциональной системы пищедобывательного навыка как необходимый этап реализации конечной цели—удовлетворения потребности в пище. Таким образом, СК вместе с «пустой кормушкой» становились для животного специфическим обстановочным сигнальным раздражителем, и оно приобрело навык самостоятельного возвращения и задержки в СК с минимальной затратой времени. В этом несомненная роль принадлежит также и прогнозированию подкрепления, представляющего собой действующий в данный момент раздражитель (3).

В другом варианте экспериментов на сигнал «открывание двери» СК крыс ( $n=8$ ) выпускали в «Т-образный» лабиринт. Им предстояло выбирать из двух однотипных, но разных по цвету (черный и белый) отсеков лабиринта черный, кормушка которого перед каждой пробой заправлялась пищей. Путем попеременного поворота рукавов лабиринта на  $180^\circ$  крыс обучали дифференцировать цвет отсека от стороны подкрепления. И при каждом выходе из СК им приходилось в оперативном порядке выбирать направление действия только по цвету отсека.

Ежедневно в течение 30 дней подопытным крысам внутрибрюшинно вводили пuffedид из расчета 100—120 мг/кг (4). Проведено по 10 опытов на каждой особи. Показано достоверное увеличение ( $P<0,001$ ) временных параметров практически всех элементов пищевого поведения в лабиринтах. Выявлена также некоторая толерантность к применяемой дозе препарата (рис. 1). Вместе с тем крысы на этом фоне продолжали на сигнал «открывание двери» СК безошибочно следовать приобретенному навыку—выбору кратчайшего пути для достижения цели, а также точной зрительно-пространственной ориентации. Это указывает на то, что пuffedид не стирает следов памяти, не изменяет структуру

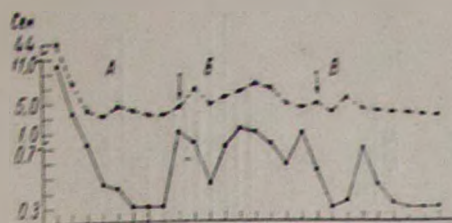


Рис. 1. Пищедобывательное поведение крыс (№ 35 и 36, самки) в «шестиногловом» лабиринте до (А—16 опытов), на фоне (Б—10 опытов) и после (В—16 опытов) 30-дневного введения пуфемиды (100 мг/кг). Сплошная линия—лат. период реакции побежки к кормушке, пунктиры—время побежки. На абсцисс—число опытов. На ординат—время в с. Стрелки слева направо—начало и конец опытов по инъекции препарата

закрепленной временной связи. Другим эффектом пуфемиды было нарушение навыка возвращения и задержки в СК. В первых пробах опыта крысы либо не входили в СК, останавливаясь у входа и обследуя его, либо входили после обследования, но выскакивали при закрывании двери, а потом и вовсе переставали возвращаться (рис. 2). В таких случаях применяли «ручные» пробы. Избегая руки экспериментатора, крысы возвращались в СК. Однако эта процедура не восстанавливала навык самостоятельного возвращения к исходной позиции, хотя при каждой пробе открывания двери они шли к кормушке и охотно поседали порцию пищи.

Аналогичные результаты по основным параметрам поведения получены и при однократном применении пуфемиды (рис. 3). Спустя 2—3 дня после прекращения дачи препарата все показатели пищедобывательного навыка в лабиринтах приобрели свой исходный уровень.

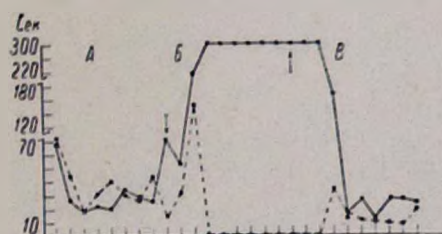


Рис. 2. Крыса № 36. Нарушение навыка самостоятельного возвращения в СК в «шестиногловом» лабиринте. Сплошная линия—задержка у кормушки, пунктиры—возвращение в СК. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

Анализируя результаты исследования, можно заключить, что хроническое многодневное введение противосудорожных доз пуфемиды временно замедляет пищедобывательное поведение белых крыс в лабиринтах. При этом, однако, полностью сохраняется способность животных к точному воспроизведению «образа» целевого пути, сформирован-

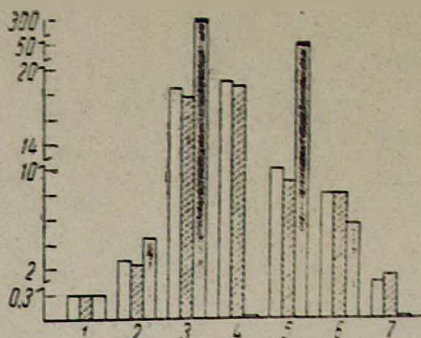


Рис. 3. Средние величины элементов пище-  
добывательного поведения крыс (№ 44, 48,  
50) в «Т-образном» лабиринте. Белые  
столбики—контроль, заштрихованные—пос-  
ле введения физиологического раствора  
(5—6 мл), зачерненные—после однократного  
введения пufeмида (100 мг/кг). На  
абсцисс: 1—лат. период побежки к кор-  
мушке, 2—побежка, 3—задержка у корму-  
шки, 4—возвращение в СК, 5—груминг  
(все в с), 6, 7—число межсигнальных реак-  
ций между кормушками и СК и кормуш-  
ками соответственно

ного на основе синтеза и интеграции доминирующего мотивационного (пищевого) возбуждения, соответствующих пусковых и обстановочных сенсорных возбуждений и адекватных энграмм, извлеченных из аппарата памяти. Пуфемид временно нарушает навык крыс к самостоятельному возвращению и задержке в СК лабиринта.

Институт зоологии Академии наук  
Армянской ССР

Գ. Ե. ԳՐԻԳՈՐՅԱՆ, Ն. Ե. ՀԱՆՈՐԱՅԱՆ, Ա. Մ. ՍՏՈԼԲԵՐԴ

Պուֆեմիդի ազդեցությունը սպիտակ առնետների լարիրինքային վարժեցման վրա

Պուֆեմիդը հակաէպիլեպտիկ դեղամիջոց է: Այն նախատեսված է երկա-  
րատե բուժման համար:

Հետազոտության նպատակն է եղել բացահայտել պուֆեմիդի հնարավոր  
բացասական ազդեցությունն առնետների փսիխոֆիզիոլոգիական գործունեու-  
թյան վրա, նրա երկարատե ամենօրյա (1 ամիս) օգտագործման դեպքում:

Առնետները նախօրոք վարժեցվել են համապատասխան լարիրինքնե-  
րում, որտեղ նրանք սովորել են գտնել դեպի սնման օբյեկտը տանող ամենա-  
կարճ ուղին:

Փորձերը ցույց տվեցին, որ պուֆեմիդի ներարկումից 40—60 րոպե անց  
կենդանիների մոտ առաջ են գալիս ծայրահամաների ֆունկցիաների ժամանա-  
կավոր խանգարումներ: Սակայն այդ ֆունկցիաների վրա ուսուցման և հիշողության  
պրոցեսները մնում են անվնաս: Առնետները վճռում են առաջարկված բոլոր  
խնդիրները նույն ճշտությամբ, ինչպես կոնտրոլ փորձերում:

#### ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

<sup>1</sup> Мат. конф., посвященной новому противэпилептическому препарату пуфемид,  
Изд-во АН АрмССР, Ереван, 1980. <sup>2</sup> Г. Е. Григорян, А. М. Стольберг, ДАН АрмССР,  
т. 79, № 5 (1984). <sup>3</sup> Е. С. Tolman, Behavior and Psychological Man, Berkeley, 1958.  
<sup>4</sup> Г. Е. Григорян, Н. Е. Акопян, ДАН АрмССР, т. 80, № 4 (1985).