

УДК 612.825:612.822.3.08

ВЗАИМОСВЯЗЬ АКТИВНОСТИ АМИНЭРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ МОЗГА И ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ДВИЖЕНИЙ

Павленко В. Б., Куличенко А. М., Великанова Д. Н., Дружинский С. В., Калинин А. Ю.

Адекватная временная организация является важнейшим условием любой, в том числе двигательной, деятельности. Имеются многочисленные данные о нарушении восприятия времени у больных с разными психическими и неврологическими патологиями [1, 2]. У здоровых людей выявлены значимые взаимосвязи генетически предопределенных характеристик личности и индивидуальных особенностей восприятия времени [3]. Нашими предыдущими исследованиями показано, что такие взаимосвязи в значительной степени опосредованы индивидуальными особенностями нейродинамики [4].

Существует предположение, что в контроле «внутренних часов» мозга участвуют моноаминэргических (МА) системы, в частности дофаминэргическая (ДА) [1]. На основании исследований нейронной активности среднего мозга при получении пищевого вознаграждения обезьянами в парадигме инструментальных условных рефлексов выдвинута гипотеза, что ДА-нейроны получают входы от некоторых, не идентифицированных пока мозговых структур, являющихся центральным хранилищем информации об ожидаемом времени подкрепления [5]. Такие свойства ДА-системы подтверждаются изменением восприятия времени у человека при введении агонистов и антагонистов ДА-рецепторов [6], модельными экспериментами, математически описывающими свойства нейронных сетей, включающих ДА-клетки [7]. Показано также, что инъекции умеренных доз агонистов ДА в структуры стриопаллидарной системы уменьшают время сенсомоторной реакции у крыс. Противоположный эффект вызывали антагонисты ДА. Наибольшие изменения отмечены по отношению к фазе инициации движения, время же выполнения движения менялось мало [8].

На возможную роль других МА-систем во временной организации поведения указывает пока лишь наличие входов к голубому пятну, основному центру норадренэргической (НА) системы, от супрахиазматического ядра гипоталамуса (циркадианного осциллятора мозга) [9] и тесная связь активности нервных клеток серотонинэргической (СТ) системы с циркадианным циклом [10, 11].

Несмотря на проведенные в этой области исследования необходимо признать, что механизмы контроля «внутренних часов» мозга со стороны МА-систем изучены недостаточно. Практически отсутствуют данные о связи импульсной активности нейронов указанных систем с временными параметрами движений. В связи с этим целью нашей работы являлось изучение взаимосвязей активности ДА-, НА- и СТ-нейронов ствола мозга кошки со временем движения и величиной временного

интервала между последовательными движениями при реализации инструментального условного рефлекса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 10 бодрствующих кошках, которые были обучены получению пищевого подкрепления выполнять самоиницируемые движения – нажатие передней лапой на педаль [12]. Если движение следовало ранее, чем через 1,2 с после предыдущего, то оно не подкреплялось. Таким образом – данная экспериментальная парадигма представляла собой модификацию условного рефлекса на время. После обучения животного под наркозом на его черепе устанавливали основание микроманипулятора. В мозг по стереотаксическим координатам вводили канюлю, направленную на структуру-мишень. Нейронную активность отводили контралатерально рабочей конечности в области компактной части черной субстанции, голубого пятна, дорсального и верхнего центрального клер шва, где расположены тела ДА-, НА-, и СТ-нейронов, соответственно. Для клеточной регистрации использовали подвижный серебряный микропровод в стеклянной изоляции, (стекло 50 мкм, металл – 15 мкм) заточенный подобно кончику инъекционной иглы. Сигналы усиливали с помощью установки УФУ-БК. Проведение экспериментов и регистрация биопотенциалов обеспечивались компьютером IBM PC.

При каждой реализации оценивали: интервалы между движениями, время движения лапы с момента отрыва от опоры до нажатия на педаль, фоновую активность и мощность вызванной активности нейронов. Для расчета мощности определяли разность между количеством импульсов во временном окне, выделенном в период подготовки и запуска движения (0-1 с до движения) и в аналогичном по длительности окне в пределах фоновой активности (за 1-2 с до начала движения). Полученную с соответствующим знаком разность нормировали относительно фона, выражая ее в процентах. Для анализа были использованы данные проведенных нами ранее исследований, результаты и подробности методики которых описаны ранее [12, 13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении исследований зарегистрирована активность 50 предполагаемых ДА-, 61 НА- и 79 СТ-нейронов. К МА-клеткам исследуемые нейроны ствола мозга были отнесены на основании низкой частоты фоновой активности (менее $6-8\text{ с}^{-1}$), полифазности и большой продолжительности потенциалов действия (3-6 мс), соответствующей локализации [11]. У большинства нейронов выявлены реакции, опережающие начало движения и развивающиеся в период его подготовки и запуска. Мы предполагаем, что такие реакции связаны с организацией произвольного движения животного, выполняемого в обусловленный момент времени. Количество активизирующихся клеток при этом было больше, чем тормозящихся. Для дальнейшего исследования были отобраны по 20 нейронов от каждой МА-системы с наиболее выраженными реакциями, связанными с движениями. Расчет корреляций по Спирмену показал, что мощность реакций около

двух третей исследованных нейронов отрицательно коррелирует со временем, необходимым для выполнения движения нажатия на педаль. Таким образом – чем интенсивнее разряд МА-клетки в период формирования двигательного акта, тем с большей скоростью выполняется движение. Зависимость между мощностью реакции и временем движения носит в основном нелинейный характер (рис. 1). По этой причине лишь небольшая часть коэффициентов корреляций достигала значимого уровня.

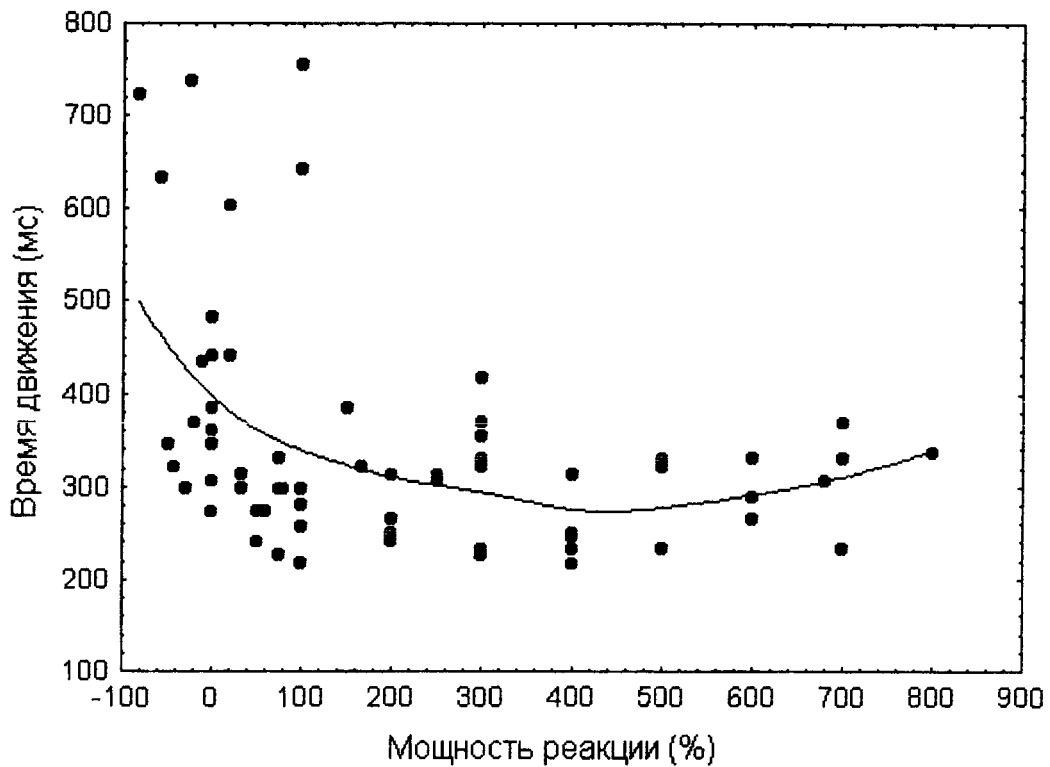


Рис. 1. Взаимосвязь мощности реакции серотонинэргического нейрона ядер шва и времени выполнения условно-рефлекторного движения у кошки. График построен на основе 120 реализаций. Кривая регрессии рассчитана методом наименьших квадратов.

Выявленная взаимосвязь между мощностью реакций отдельных нейронов и временем выполнения движения при графическом анализе подтверждается и для популяций исследованных нервных клеток трех МА-систем (рис. 2). Из рисунка видно, что самые медленные движения выполнялись животным при высоком уровне фоновой, и низком уровне вызванной активности, предшествующей движению. Наименьшая продолжительность движения наблюдается при обратном соотношении этих видов активности, т.е. при наибольшей мощности реакций, опережающих движение.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ АКТИВНОСТИ АМИНЭРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ МОЗГА
И ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ДВИЖЕНИЙ**

Известно, что аксоны МА-клеток, тела которых лежат в черной субстанции, глубом пятне, верхнем и дорсальном ядрах шва, направляются рострально через ствол мозга и моносинаптически иннервируют стриаталлидарную систему, а также кору, прежде всего её фронтальные и теменные регионы. Можно предположить, что выброс моноаминов в указанных регионах конечного мозга ускоряет реализацию произвольных движений. Подобное предположение, по крайней мере, в отношении ДА-системы, подтверждается также упомянутыми выше эффектами микроинъекций ДА [8].

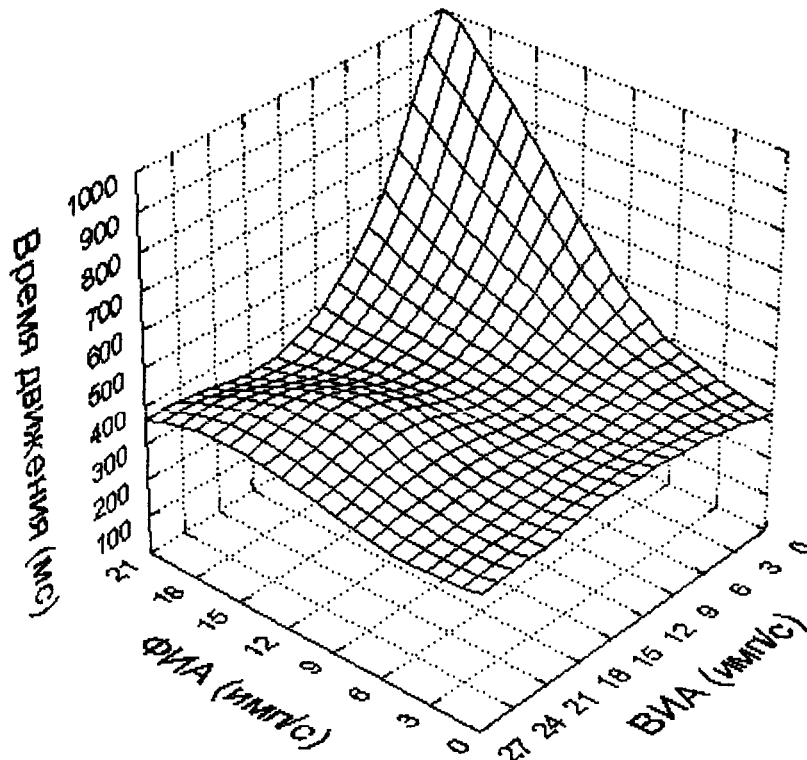


Рис. 2. Взаимосвязь времени выполнения движения, фоновой и вызванной импульсной активности (ФИА и ВИА) популяции 23 серотонинэргических нейронов. Плоскость регрессии трехмерного графика построена на основе 1996 реализаций произвольных движений с использованием метода наименьших квадратов.

Корреляционный анализ был также проведен для фоновой активности клеток и величины временных интервалов между движениями. В большинстве случаев между этими двумя показателями выявлена отрицательная зависимость. Т.е., чем выше частота спонтанной активности клетки, тем меньше времени проходит между последовательными нажатиями на педаль. Такая закономерность отчетливо видна при сопоставлении числа импульсов ДА- и НА-нейронов в «фоновый» период,

предшествующий подготовке движения и продолжительности временных интервалов между движениями (рис. 4). Однако, по крайней мере для СТ-системы эта зависимость носит сложный криволинейный характер. При низкой и высокой частоте разрядов движения совершаются слишком часто, что приводит к росту ошибок и отсутствию подкрепления. Очевидно, что наиболее адекватно выполняется поведенческая задача при среднем, оптимальном уровне спонтанной активности данных клеток.

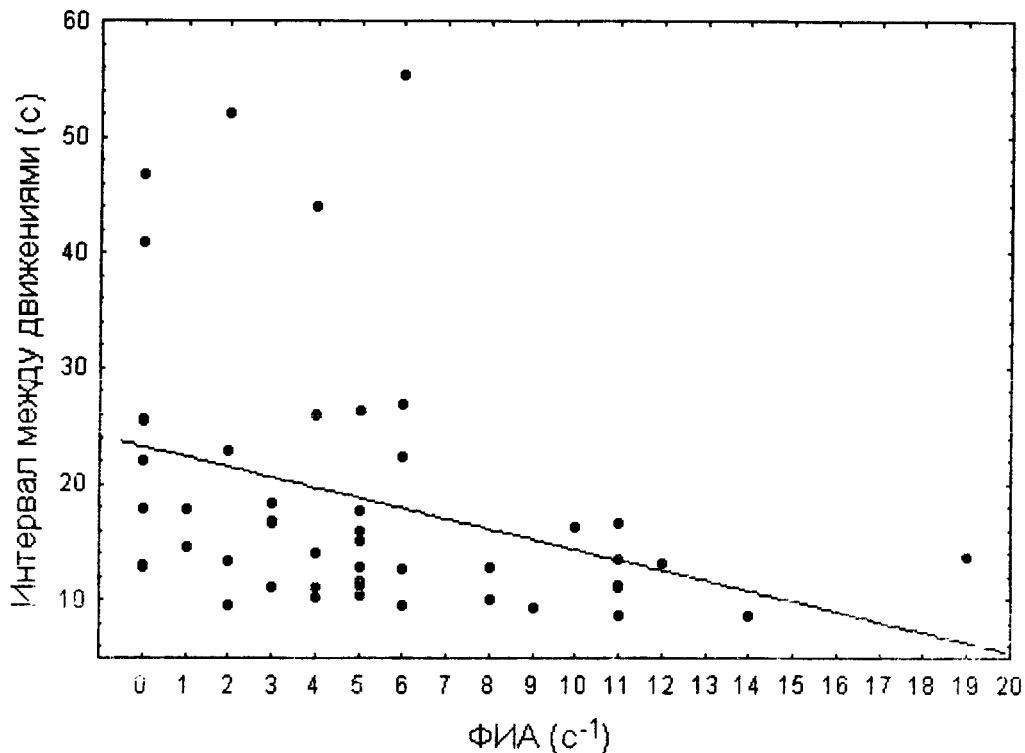


Рис. 3. Взаимосвязь частоты фоновой активности (ФИА) дофаминэргического нейрона черной субстанции и временных интервалов между выполнением условно-рефлекторных движений у кошки. График построен на основе 47 реализаций. Коэффициент линейной корреляции $r = -0.44$, при $p = 0.002$.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют в пользу взаимосвязи между разными видами активности (спонтанной и вызванной) МА-клеток и временной организацией условно-рефлекторного движения. Можно предположить, что особенности развития каждой из МА-систем могут лежать в основе стойких индивидуальных характеристик восприятия времени. Нарушения функционирования этих систем проявляется не только в развитии психической патологии, но и в неадекватном восприятии времени. Гипофункция МА-систем в основном связана с отставанием «внутренних часов» и замедлением темпа

**ВЗАИМОСВЯЗЬ АКТИВНОСТИ АМИНЭРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ МОЗГА
И ВРЕМЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ДВИЖЕНИЙ**

■ выполняемых движений, гиперфункция – с обратным паттерном временной организации поведения.

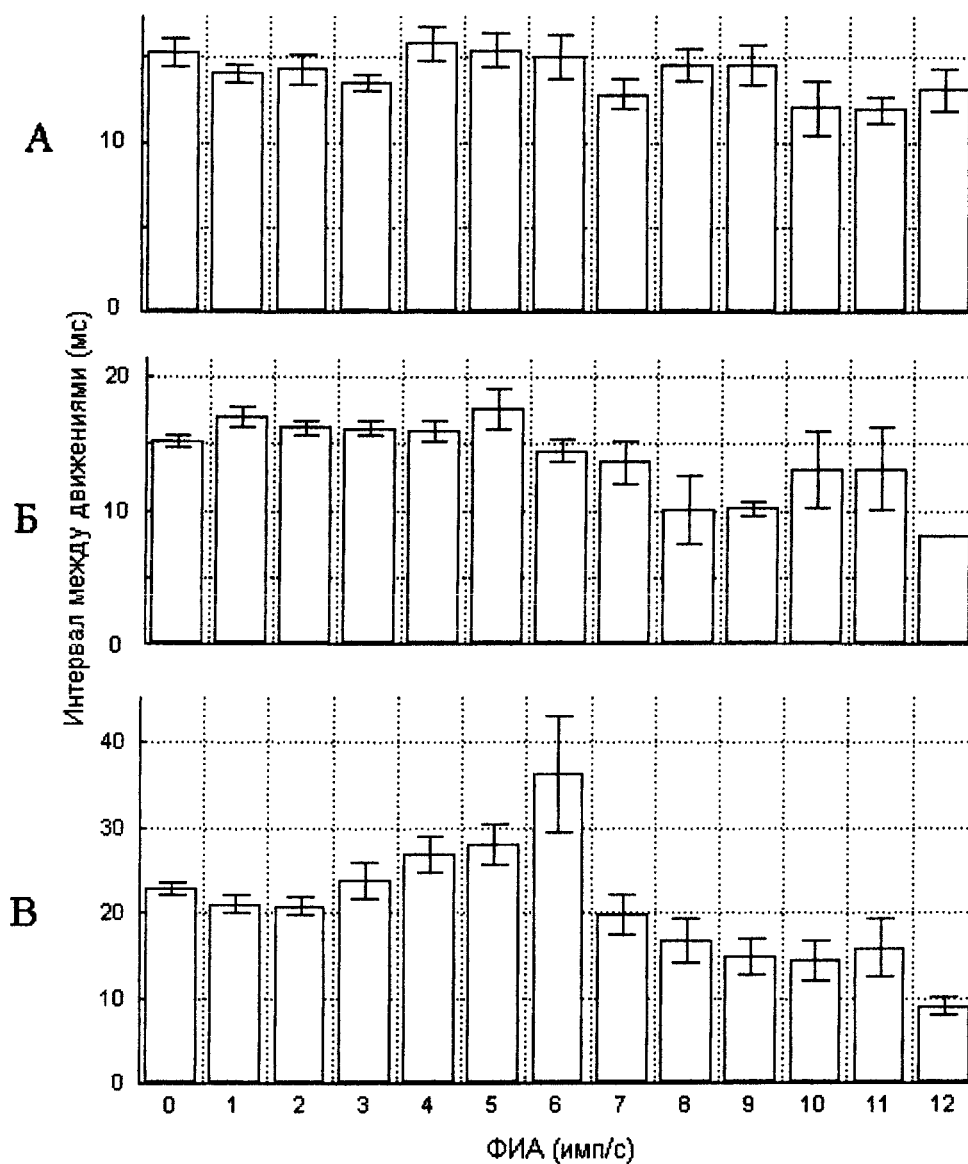


Рис. 4. Взаимосвязь между частотой фоновой импульсной активности (ФИА) дофаминэргических (А), норадренэргических (Б) и серотонинэргических (В) нейронов и интервалом между последовательными условно-рефлекторными движениями.

Каждый из графиков построен на основе активности 20 нейронов (1500-2000 реализаций условно-рефлекторного движения).

ВЫВОДЫ

Время выполнения условно-рефлекторного движения находится в обратной зависимости от мощности реакций МА-нейронов, развивающихся в период подготовки двигательного акта.

При выполнении рефлекса на время интервал между условно-рефлекторными движениями в основном находится в обратной зависимости от фоновой активности ДА- и НА-нейронов. Зависимость между активностью СТ-клеток и временной организацией поведения носит сложный нелинейный характер.

Список литературы

1. Rammsayer T.H. Temporal discrimination in schizophrenic and affective disorders: evidence for a dopamine-dependent internal clock // *Int. J. Neurosci.* – 1990. – V. 53. – P. 111-120.
2. Грибанова С.В., Павленко В.Б., Махин С.А. Особенности восприятия времени больными различными психическими заболеваниями // *Ученые записки Таврического национального университета. Биология, химия.* – 2002. – Т.15 (54), № 1. – С. 36-40.
3. Цуканов Б.И. *Время в психике человека.* – Одесса: Астропринт, 2000. – 220 с.
4. Конарева И.Н., Павленко В.Б., Отмеривание временных интервалов: связи между особенностями их оценки, параметрами ЭЭГ-феноменов и личностными характеристиками испытуемых // *Нейрофизиология / Neurophysiology.* – Т. 34, № 6, 451-461.
5. Ljunberg T., Apicella P., Schultz W. Responses of monkey midbrain dopamine neurons during delayed alternation performance // *Brain Res.* – 1991. – V. 567, № 2. – P. 337-341.
6. Rammsayer T.H. Is there a common dopaminergic basis of time perception and reaction time? // *Neuropsychobiology.* – 1989. – V. 21. – P. 37-42.
7. Suri R.E., Bargas J., Arbib M.A. Modeling functions of striatal dopamine modulation in learning and planning // *Neuroscience.* – 2001. – V. 103, № 1. – P. 65-85.
8. Hauber W. Involvement of basal ganglia transmitter systems in movement initiation // *Progress in Neurobiol.* – 1998. – Vol.56. – P. 507-540.
9. Aston-Jones G., Chen S., Zhu Y., Oshinsky M.I. A neural circuit for circadian regulation of arousal // *Nat. Neurosci.* – 2001. – V. 4. – P. 732-738.
10. Wesemann W., Hasse C., Pohlner K., Clement H.V., Weiner J., Gemsa D. Effects of light-dark cycle and stress on central serotonin metabolism and on lymphocyte subpopulations // *Psychol. Beitr.* – 1994. – 36. – № 1-2. – P.126-132.
11. Rueter L.E., Jacobs B.L. Changes in forebrain serotonin at the light-dark transition: correlation with behavior // *Neuroreport.* – 1996. – V. 7. – P. 1107-1111.
12. Сидякіи В.Г., Павленко В.Б., Куличенко А.М., Активність нейронів тім'яної асоціативної кори та амінергічних клітин стовбура мозку kota при виконанні довільного руху // *Нейрофизиология / Neurophysiology.* – 1998. – Т. 30, № 6. – С. 496-499.
13. Павленко В.Б., Куличенко А.М., Активность нейронов голубого пятна мозга кошки при реализации самоинициируемого двигательного поведенческого акта // *Нейрофизиология / Neurophysiology.* – 2003. – Т. 35, № 1. – С. 31-39.
14. Foote S.L., Morrison J.H., Extratalamic modulation of cortical function // *An. Rev. Neurosci.* – 1987. – V.10. – P. 67-95.

Поступила в редакцию 17.10.2003 г.