

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.Ломоносова



на правах рукописи

Горкин Александр Георгиевич

Фиксация индивидуального опыта поведения в нейронной активности

Специальность – 03.03.06 – нейробиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора биологических наук

Москва – 2021

Работа выполнена в лаборатории психофизиологии имени В.Б.Швыркова Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт психологии РАН

- Научный консультант - Александров Юрий Иосифович, доктор психологических наук, профессор, член-корреспондент Российской академии образования
- Официальные оппоненты - Латанов Александр Васильевич, доктор биологических наук, профессор, биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, кафедра физиологии высшей нервной деятельности, заведующий кафедрой.
- Раевский Владимир Вячеславович, доктор биологических наук, профессор РАН, ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, лаборатория нейроонтогенеза, заведующий лабораторией.
- Шерстнев Владимир Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, ФГБНУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина, лаборатория функциональной нейрхимии, заведующий лабораторией.

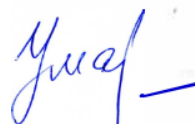
Защита диссертации состоится «11» октября 2021 г. в 15.30 на заседании диссертационного совета МГУ.03.06 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119234, Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 12, МГУ, биологический факультет, ауд. М-1.

E-mail: bellaum@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций Научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский проспект, д. 27) и на сайте ИАС «Истина»: <https://istina.msu.ru/dissertations/380577151/>

Автореферат разослан «10» августа 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук



Б.А. Умарова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Данная работа проведена в рамках исследования глобальной проблемы: приобретение нового опыта в результате обучения, его фиксация в индивидуальной памяти и использование в поведении. В рамках естественно-научного подхода к этой проблеме приобретение нового опыта связывается с изменением функционирования головного мозга, а его реализация со структурой памяти индивида, зафиксированной на субстрате головного мозга. Соответственно, общая проблема конкретизируется в проблеме обеспечения мозгом приобретения нового поведения в результате обучения и формирования структуры памяти, которая позволит этот опыт использовать в последующем поведении.

С появлением теории функциональных систем П.К. Анохина (1935, 1968, 1978), которая выступает в качестве «концептуального моста» между физиологией и психологией, стало возможным исследовать динамику активации функциональных систем и соответственно элементов опыта субъекта по объективным показателям активности мозга, таким как спайковая активность нейронов и энцефалограмма. Начиная с открытия Хьюбелом и Визелем феномена специфических рецептивных полей нейронов зрительной системы (Hubel D., Wiesel H., 1959, 1962), за что им впоследствии была присуждена Нобелевская премия, расширяется количество структур мозга, нейроны которых демонстрируют специфичность своей импульсной активности в отношении выделяемых исследователями аспектов соотношения организма со средой. За счет сопоставления активности нейронов с поведением организма появилась возможность изучения субъективного явления, т.е. присущего субъекту и скрытого от непосредственного наблюдения, такого, как индивидуальный поведенческий опыт организма.

Проблема обучения признается важной в нейробиологии и физиологии высшей нервной деятельности (Латанов А.В., 2018). В силу ключевой роли нервной системы в приобретении нового индивидуального опыта изучение нейронных основ обучения является необходимым для понимания, как закономерностей самого процесса обучения, так и протекания уже сформированного поведения и деятельности. Вскрытие новых закономерностей обучения на нейронном уровне позволит глубже понять этот процесс и более эффективно решать проблемы обучения в школе и профессиональной подготовки.

В течение длительного времени в физиологии и смежных науках, нейробиологии и психологии, господствовали ассоцианистские взгляды на обучение, т.е. обучение рассматривалось как процесс образования новых связей между стимулами и реакциями, и поэтому поведение рассматривалось как цепь рефлексов на стимулы. Такой подход к обучению сформулирован И.П. Павловым: «Учение об условных рефлексах бесспорно утвердило в физиологии факт временной связи, всевозможных... как внешних, так и внутренних раздражений с определенными единицами деятельности организма...» (Павлов И.П., 1951, с.118). Под этими единицами деятельности организма подразумевались безусловные рефлексы, которые являются врожденными и генетически детерминированными. То есть весь поведенческий репертуар организма оказывался в соответствии с таким подходом неизменным на протяжении жизни. Как справедливо отмечает К.В. Судаков: «Рефлекторный принцип при всей его огромной значимости не смог удовлетворительно объяснить многие проявления поведения животных и человека. На основе рефлекторного принципа оказалось трудно объяснить механизмы активной целенаправленной деятельности животных в естественной среде обитания...» (Судаков К.В., 1997, с. 31). В рамках развития системного подхода рефлекторный подход критиковался как

с методологических так и конкретно-научных позиций (Беритов И.С., 1947, Ломов Б.Ф., 1984, Швырков В.Б., 1986, Александров Ю.И., 2005, Marler P., Terrace H., 1984, Johnston T.P., 1981, John E.R., 1972 и др.). В связи с этим отмечалась необходимость разработки новой общей теории обучения (Gleitman, 1984). Появление целого ряда новых подходов к обучению и новых теорий таких как, например, экологического подхода (Johnston T.P., 1981), инструктивно-селективной (Eccles J.C., 1977), селективной (Changeux J. et al., 1973, 1984, Edelman G.M., 1987) и ряда других теорий обучения наглядно отразило эту потребность.

Многими исследователями созревание в онтогенезе и обучение взрослого организма рассматриваются как два совершенно разных процесса. В ходе созревания продемонстрирована специализация нервных клеток, например, хорошо изученная специализация элементов зрительной коры в раннем онтогенезе (Grobstein P. et al., 1973, 1975, Mathers L. et al., 1974 и др.). У взрослого же организма обучение с этих позиций сводится к образованию ассоциаций и временных связей, т.е. пластических перестроек между уже имеющимися элементами опыта. Однако, наряду с несомненной пластичностью нервной системы взрослого организма, продемонстрирована для нейронов и определенная стабильность свойств, приобретаемых в результате обучения. Так еще Дж. Рэнком (1973) была продемонстрирована стабильная во времени специализация гиппокампальных нейронов относительно поведенческих актов, как врожденных, так и сформированных у взрослого животного. Кроме того было обнаружено, что искусственно сформированные рецептивные поля нейронов кошки могут быть обнаружены в зрительной коре через 1,5 года после формирования (Spinelly D., Hirsh H., 1972). Это позволило предположить, что у взрослого организма существует процесс, сходный со специализацией нейронов в онтогенезе. В то же время в раннем онтогенезе есть выраженная специфика, например, большая роль уровня сенсорного притока (Раевский В.В. и др., 1997, Раевский В.В., 2002).

В серии исследований проведенных в лаборатории В.Б. Швыркова в 1983-1988 годах была продемонстрирована специализация нейронов разных отделов головного мозга относительно отдельных поведенческих актов, сформированных при обучении животных в экспериментальной клетке. Эти результаты дополнили и конкретизировали показанную ранее связь активности нейронов разной морфологической принадлежности с поведением (Ranck J., 1973, 1975, O'Keefe J., 1976, 1979 и др.). На основании всех этих исследований В.Б. Швырковым был сформулирован принцип системоспецифичности нейрона, обосновывающий принадлежность нейрона к одной конкретной функциональной системе (Швырков В.Б., 1987). Вся активность нейрона согласно этому принципу отражает реализацию и актуализацию данной системы. В случае принадлежности нейрона функциональной системе целостного поведенческого акта при сопоставлении спайковой активности такого нейрона с отдельными актами поведения выявляются поведенческие специализации нейронов. В том же случае, если нейрон принадлежит системе, которая по отношению к системе поведенческого акта является подсистемой, активность таких нейронов в поведении наблюдается во многих поведенческих актах, которые также вовлекают в свое обеспечение соответствующую подсистему. Полученные в этой серии исследований данные вместе с данными других авторов свидетельствуют в пользу длительного (вплоть до всей жизни) существования поведенческой и соответственно системной специализации нейронов. Данная работа, базируясь на изложенных выше представлениях, была посвящена изучению формирования в обучении нейронных специализаций; выявлению факторов, определяющих паттерн активности специализированных нейронов в поведении; синаптических механизмов, которые могли бы

обеспечивать постоянство поведенческой специализации нейронов; выявлению возможной роли селективной клеточной гибели в изменении функционирования мозга.

Достаточно общепринятым в настоящее время является представление о том, что при обучении след памяти формируется сначала в гиппокампальной формации, а потом перемещается в структуры новой коры (Squire L.R., 1987). В наших предыдущих исследованиях было показано, что значительная часть нейронов цингулярной коры вовлекается в обеспечение реализации циклического пищедобывательного поведения, сформированного обучением животного в экспериментальной клетке (Горкин А.Г., 1988). Одним из основных путей связи гиппокампа с корой больших полушарий является субикуло-цингулярный тракт, пластические способности синапсов которого на нейронах цингулярной коры были недостаточно изучены (Vogt B.A., Gabriel M., 1991). Неизвестно, какова динамика включения цингулярных нейронов в обеспечение процесса формирования нового поведения. Изучению этих вопросов наряду с изучением связи активности нейронов цингулярной коры с формируемым в экспериментальной ситуации поведением и была посвящена эта работа. Упомянутые выше особенности цингулярной коры делают ее одной из наиболее оптимальных областей мозга для поиска ответов на вопросы в рамках изложенных ниже целей данного исследования. Кроме того, так как поведенческие акты реализуются общеперсональными функциональными системами, включающими в свои интеграции элементы различной морфологической принадлежности, то результаты, полученные для нейронов цингулярной коры могут быть экстраполированы в отношении динамики систем на нейроны других структур мозга с учетом временных рамок их дифференциации.

К моменту проведения наших экспериментальных исследований появились ранее недоступные методы длительной регистрации хронически вживленными электродами активности корковых нейронов в свободном поведении, а также методы формирования длительных перестроек синаптической эффективности у свободно подвижных животных. Это сделало возможным исследование закономерностей фиксации и использования приобретенного в научении индивидуального опыта и закономерностей его фиксации на субстрате головного мозга, включая физиологические механизмы на системном и клеточном уровне.

Цели:

Сформулировать теоретическое представление о вовлечении корковых нейронов в процесс формирования поведенческого акта у взрослого организма и о факторах, определяющих условия его последующих реализаций.

Выявить проявления в спайковой активности нейронов коры головного мозга отношений функциональных систем поведенческих актов разных форм поведения.

Определить способы реконструкции структуры индивидуального опыта в паттернах спайковой активности популяции корковых нейронов.

Проанализировать возможное участие физиологических механизмов долговременных перестроек функционирования синапсов в процессах формирования нейронных специализаций и составляющих структуры индивидуального опыта, а также как гибель клеток сказывается на этих механизмах системогенеза.

Проверить сформулированное В.Б. Швырковым положение о системоспецифичности нейрона (выдвинутое на основе сопоставления нейронной активности с небольшим количеством актов в простых поведенческих циклах в рамках одной формы поведения) за счет сопоставления активности нейронов идентифицированных специализаций с расширенным множеством актов поведенческого репертуара животного.

Задачи:

1. Выявить перестройки спайковой активности нейронов, связанные с формированием новой функциональной системы поведенческого акта и обеспечивающие переход от пробных реализаций этой системы к ее фиксации в виде компонента дефинитивного поведения.
2. Выяснить, какие нейроны (по критерию связи их активности с поведением) являются предшественниками клеток, специализированных относительно сформированных в обучении функциональных систем новых поведенческих актов.
3. Проанализировать по паттерну неспецифической активности специализированных нейронов закономерности вовлечения этих клеток в системы других поведенческих актов в рамках одной инструментальной задачи.
4. Выявить закономерности вовлечение нейронов, специализированных относительно актов разных форм поведения, в реализацию других актов той же и других форм поведения животного. На основании этого описать отношения, которые связывают в структуре индивидуальной памяти системы поведенческих актов из разных форм поведения животного.
5. Выявить проявления индивидуальных особенностей связи активности популяций нейронов с однотипными поведенческими актами при исполнении сходных форм поведения разными животными.
6. Сравнить формы вовлечения в обеспечение поведения нейронов первичных сенсорных и ассоциативных структур коры больших полушарий.
7. Выяснить, какие процессы на синаптическом уровне могут быть связаны с формированием поведенческой специализации нейрона.
8. Выяснить, какие изменения синаптической пластичности нейронов морфологически сохранных структур сопровождают гибель нейронов в морфологически связанных с ними структурах мозга при ишемии.

Научная новизна исследования

Впервые показано, что паттерн спайковой активности специализированного нейрона вне времени реализации специфического поведенческого акта связан с такими факторами структуры индивидуального опыта как общность (для различных актов репертуара) целей, движений, структура поведенческой задачи, последовательность формирования этапов стереотипного инструментального поведения. Этот паттерн отражает отношения функциональных систем в структуре индивидуальной памяти.

Впервые показано, что нейроны, специализированные относительно сформированных обучением в экспериментальной ситуации поведенческих актов, не имеют в актах других форм поведения индивида активаций, отвечающих критерию специфических. Впервые показано, что активации, отвечающие критерию специфических, появляются у ряда нейронов уже с первых успешных реализаций нового, формируемого в течение сессии обучения поведенческого акта. Впервые показано, что разные нейроны с одинаковой специализацией могут иметь разный паттерн неспецифической активности, что указывает на разную проекцию структуры индивидуального опыта на отдельные нейроны. Впервые показано, что история формирования поведения фиксируется в структуре опыта индивида и проявляется в паттернах неспецифической активности специализированных нейронов.

Впервые продемонстрирована способность к моносинаптической долговременной потенциации у свободно подвижных взрослых животных в цингулярной коре при тетаническом электрическом раздражении волокон субикуло-цингулярного тракта. Это долговременное изменение эффективности глутаматоматовых синапсов достигается в

отсутствие применения блокаторов тормозных синапсов с медиатором гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) и получено в структуре коры мозга, которая активно участвует в обеспечении формируемого обучением нового поведения у взрослого животного.

Впервые для оценки связи спайковой активности нейрона с поведением применены два независимых параметра в виде частоты активности в актах с ее наличием и вероятность наличия активности в поведенческом акте. Впервые по анализу распределения неспецифической активности специализированных нейронов в актах разнообразных форм поведения проведена реконструкция отношений элементов индивидуального опыта в рамках его подразделов (доменов). Впервые для сравнения индивидов применены паттерны активности нейронов в стандартном циклическом инструментальном поведении, заключающиеся в паттерне средних частот спайковой активности нейронов в выборках однотипных актов повторяющегося поведения. Впервые предложено оценивать неравномерность и дифференцированность нейронной активности в поведении по доле достоверных различий средних частот активности при попарных сравнениях конкретных актов из репертуара поведенческих актов в экспериментальной ситуации. Предложены оригинальные методы анализа нейронной активности в поведении, позволяющие выявлять компоненты индивидуального опыта и связывающие их отношения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Данная работа вскрывает способы исследования и реконструкции по активности нейронов коры больших полушарий скрытых от непосредственного наблюдения структур индивидуального опыта, лежащих в основе организации поведения индивида в процессе взаимодействия с окружающей средой. Результаты данного исследования позволят развить теоретические положения о нейрофизиологических основах формирования структуры опыта, определяющей поведение индивида.

Получаемые таким образом знания о закономерностях формирования и реализации сформированного индивидуального опыта могут быть применены в построении программ обучения, как школьного, так и профессионального. Они легли в основу одного из направлений практико-ориентированного исследования в школах России по теме «Усовершенствование образовательных методик на основе результатов анализа процессов познания у обучающихся с разной ментальностью и мотивацией в норме и в условиях выраженного стресса, а также при варьировании других внутренних и внешних (средовых) факторов обучения для подготовки и повышения квалификации педагогических кадров» в рамках Нацпроекта «Образование».

Положения выносимые на защиту

1. Специализация нейрона относительно конкретного поведенческого акта, выступающего в виде элемента субъективного опыта индивида, является стабильной, содержательной характеристикой связи активности нейрона с актами сформированного при научении поведения. Конкретный нейрон может быть специализирован только относительно одного элемента индивидуального опыта животного.

2. Структура индивидуального опыта фиксирует историю формирования поведения и состоит из элементов, представленных поведенческими актами, и отношений, связывающих эти элементы в единое целое. Элементный состав структуры опыта, сформированного обучением в экспериментальной ситуации поведения животного, проявляется в наборе специализаций нейронов коры больших полушарий, а отношения элементов проявляются в паттерне неспецифической активности специализированных нейронов. По активности совокупности специализированных нейронов возможно реконструировать как отдельные

отношения элементов опыта и их групп, образующих разные домены целостной структуры опыта (включающие несколько ее доменов).

3. Элементы индивидуального опыта могут быть связаны разнообразными отношениями, которые по-разному проецируются на нейроны с одной специализацией. Отношения элементов изменяются в процессе приобретения и реализации индивидуального опыта и связаны с историей формирования поведения, а также факторами логической структуры поведенческой задачи, общности целей и движений.

4. Специализированные нейроны имеют закономерные и различные уровни активности в большинстве актов в рамках формы поведения, включающей специфический компонент, что отражает высокую степень дифференцированности отношений элементов внутри одного домена опыта. Индивидуальная степень дифференцированности элементного состава конкретной формы поведения связана с точностными и временными показателями реализации поведенческих актов этой формы поведения.

5. Одним из физиологических механизмов перестройки структуры памяти является долговременная потенция синапсов, которая может фиксировать изменения в отношениях между элементами опыта. Структуры мозга, нейроны которых массово специализируются при обучении взрослых индивидов, сохраняют способность к индукции долговременной синаптической потенции без предварительного применения блокаторов тормозных связей. В то же время клеточные механизмы формирования специализации включают морфологические перестройки клетки с вовлечением ее генетического аппарата.

6. Разные отделы коры больших полушарий различаются по вовлечению в обеспечение реализации инструментального поведения. В ассоциативных областях коры присутствует большое число нейронов, специализированных относительно отдельных актов поведенческой задачи, а нейроны первичных структур анализаторов меняют уровни спайковой активности на разных этапах инструментального поведения, т.е. их специфические элементы опыта меняют уровень актуализации в связи с этапами поведенческой задачи.

7. Гибель нейронов корковых областей в результате ишемической патологии приводит к изменениям пластических свойств, связанных с ними до ишемического воздействия и оставшихся интактными нейронов. Такое изменение пластических свойств может означать запуск процессов реорганизации структуры индивидуального опыта (при гибели нейронов) в структурах мозга при формировании адаптаций, в том числе в ходе восстановительных процессов.

Личный вклад автора

Личный вклад автора присутствует на всех этапах выполнения исследования: выбор и разработка направления исследования, постановка цели, выбор методологии и набора методик, разработка методик, создание экспериментальных установок, проведение физиологических, биохимических, морфологических экспериментов, статистическая обработка результатов, обобщение материалов, написание статей, представление результатов на российских и международных конференциях.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации были апробированы на следующих конференциях, конгрессах и съездах: XVI Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» (6-16 октября 2020 г, Судак, Крым, Россия.); XV Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» (4-10 июня 2019 г, Судак, Крым, Россия.); XIV Международный Междисциплинарный конгресс "Нейронаука

для медицины и психологии" (30 мая-10 июня 2018. Судак, Крым, Россия); XIII Международный Междисциплинарный конгресс "Нейронаука для медицины и психологии", (30 мая - 10 июня 2017 Судак, Крым, Россия); XII Международный Междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», (1-11 июня, 2016, Судак, Крым, Россия); XI Международный Междисциплинарный конгресс. «Нейронаука для медицины и психологии»: (2—12 июня 2015 г.; Судак, Крым, Россия); IX Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» (3-13 июня 2013 г., Судак, Крым, Украина); VIII Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» (2012 г, Судак, Крым, Украина); VII Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» (3-13 июня 2011 г, Судак, Крым, Украина); VI Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» (5-15 июня 2010 г., Судак, Крым, Украина); V Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» (3-13 июня 2009 г., Судак, Крым, Украина); IV Международный Междисциплинарный Конгресс «Нейронаука для медицины и психологии» (10-20 июня 2008 г., Судак, Крым, Украина); 11 FENS Forum of Neuroscience, (7-11 July, 2018, Berlin, Germany); 4-я Международная конференция по когнитивной науке, (22-26 июня 2010г., Томск, Россия); 3-я Международная конференция по когнитивной науке (20-25 июня 2008 г., Москва, Россия); 2-я Международная конференция по когнитивной науке (июнь 2006, Санкт-Петербург, Россия); Всероссийская юбилейная научная конференция, посвященной 120-летию со дня рождения С.Л. Рубинштейна, (15-16 октября 2009 г., Москва, Россия); 14-й Международный конгресс по психофизиологии, (сентябрь 2008, Санкт-Петербург, Россия); IV Всероссийский съезд Российского Психологического Общества, (сентябрь 2007, Ростов-на-Дону, Россия); Конференция, посвященная 100-летию со дня рождения Б.Г. Ананьева, (октябрь 2007, Москва, Россия); Конференция «Тенденции развития современной психологической науки», (31 января-01 февраля 2007, Москва, Россия); International Symposium "Hippocampus and Memory", (June 25-29, 2006, Puschino, Russia); Конференция «Творчество: взгляд с разных сторон», посвященная памяти Я.А. Пономареву, (сентябрь 2005 г., Звенигород, Россия); Всероссийская конференция Российского Психологического Общества, (2004, Санкт-Петербург, Россия); International Conference "Conceptual advances in the studies of associative learning and memory", (September 23-26, 1999, Moscow, Russia); XVII Конгресс Российского Физиологического общества имени И.П. Павлова (1998, Ростов на Дону, Россия); XXXIII International Congress of Physiological Sciences (June 30 - July 5, 1997, St. Petersburg, Russia); VIII World Congress of International Organization of Psychophysiology (June 25-30, 1996, Tampere, Finland); IX Magdeburg International Neurobiological Symposium "Learning and Memory: Synaptic and Systemic Views" (May 13-16, 1995, Magdeburg, Germany); VII Конгресс Психологического общества СССР (1989, Москва, Россия); XXXI Congress of International Union of Physiological Sciences, (1989, Helsinki, Finland); VI International Symposium "Motor Control'89", (1989, Albena, Bulgaria).

Работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт психологии РАН. В работе принимали участие коллективы отдела нейробиологии приматов и отдела нейрофизиологии Лейбница Института нейробиологии (Магдебург, Германия), отдела нейронауки университета г. Куопио (Финляндия). Совместное участие в работе отражено в публикациях по теме диссертации. Автор выражает искреннюю благодарность всем коллективам, принявшим участие в работе и в обсуждении ее результатов.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 21 статья в рецензируемых журналах, индексируемых базой Web of Science и Scopus (6 из которых были переведены и вышли в виде статей в рецензируемом журнале, индексируемом базой Scopus); 15 статей в сборниках, 73 тезисов в сборниках докладов научных конференций (4 из которых в рецензируемых журналах, индексируемых базой Web of Science).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 349 страницах и состоит из введения, обзора литературы, изложения методов, результатов и их обсуждения, выводов. Список литературы включает 522 источника. Работу иллюстрируют 6 таблиц и 76 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методология.

Формирующаяся в результате научения в процессе взаимодействия индивида со средой структура индивидуального опыта является в рамках физиологии высшей нервной деятельности проявлением высших функций нервной системы. Составляющие этой структуры в онтологическом плане являются материальными явлениями и могут быть исследованы с помощью принятых в естественных науках системного и эволюционного подходов. С нашей точки зрения, одним из наиболее соответствующих данному подходу в физиологии является предложенная П.К. Анохиным теория функциональных систем, которая является «концептуальным мостом» между физиологией и психологией, то есть теорией психофизиологического уровня, относящейся при этом к проблемным полям всех упомянутых областей науки. В развитие положений теории функциональной системы к исследованию поведения было введено понятие функциональной системы поведенческого акта (Швырков В.Б., 1978, Судаков К.В., 1979). На основании данных сопоставления активности нейронов коры больших полушарий мозга животных с отдельными актами сформированного обучением инструментального пищедобывательного поведения В.Б. Швырковым были сформулированы системно-селекционная теория обучения (Shvyrkov V.B., 1986) и принцип «системоспецифичности нейрона», утверждающий принадлежность конкретного нейрона только одной функциональной системе поведенческого акта разного онто- и филогенетического возраста. В качестве обоснования онтологического статуса исследуемых явлений В.Б. Швырков предложил эволюционный критерий (Швырков В.Б., 1987). Дальнейшее развитие этого направления привело к формулированию принципов системно-эволюционного подхода в психофизиологии (Швырков В.Б., 1988, Александров Ю.И. и др., 1997, Александров Ю.И., 1989, 2005, Александров И.О., 2006).

Данная работа проведена с позиций системно-эволюционного подхода, являющегося развитием теории функциональных систем П.К. Анохина применительно к проблемам обеспечения мозгом адаптивных взаимодействий с окружающей средой.

Основным методом исследования была регистрация спайковой активности нейронов в свободном поведении животных и ее сопоставление с разделенным на отдельные акты поведением. Также в исследовании были применены методы регистрации в свободном поведении животных вызванной электрическим раздражением активности нейронов разных отделов гиппокампальной формации при применении блокаторов рецепторов синапсов нейронов, методы регистрации активности мозга в условиях ишемического воздействия и после такого воздействия. В настоящей работе применяли стандартизированные физиологические, морфологические и биохимические методы, а также методы,

разработанные автором в процессе проведения диссертационной работы (Горкин А.Г. и др. 2002, Горкин А.Г., 2011, Gorkin A.G. et al. 1997).

Животные.

Разные серии экспериментов проводили на животных обоих полов трех видов: половозрелых кроликах-шиншиллах возрастом 4-6 месяцев и весом около 3 кг; капюшонных крысах линии Long-Evans в возрасте от 2 до 24 месяцев и массой 200 – 350 г; половозрелых самцов линии Вистар, весом 300 – 450 г; взрослых длиннохвостых макаках (*Macaca fascicularis*).

Применение наркозов. Выведение животных из эксперимента.

В операциях по вживлению регистрирующих электродов у кроликов и самцов крыс линии Вистар применяли нембутал 40 мг/кг. Для операций на крысах линии Лонг-Эванс применяли комбинацию золетила 25 мг/кг и рометара 10 мг/кг. Операция на обезьянах проводилась под глубоким наркозом из комбинации кетамина гидрохлорида 4 мг/кг и ксилазина 5 мг/кг. В исследовании сублетальной общей ишемии мозга при операции сначала применяли ингаляционный наркоз галотаном в концентрации 3-4%, а потом для поддержания наркоза – смесь галотана 1% с закисью азота и кислородом. Забор материала для проведения морфологических исследований у кроликов и крыс проводили у глубоко наркотизированных нембуталом животных. Обезьяны использовались для многих серий экспериментов и поэтому после завершения эксперимента переводились на восстановительное содержание в домашних клетках в виварии.

Экспериментальные модели.

Для исследования вовлечения нейронов цингулярной коры в процессы обучения и реализации сформированного в экспериментальной клетке поведения нами была выбрана модель циклического инструментального пищедобывательного поведения (ЦИПП) с двумя «зеркальными» пищедобывательными циклами. В процессе обучения мы формировали инструментальное поведение нажатия педалей для получения пищи из кормушек. Под зеркальными актами имеется в виду, что для выполнения аналогичных актов в разных циклах, например, подхода к педали, животным было необходимо поворачиваться у разных стенок клетки в противоположные стороны. Экспериментальная клетка была также оборудована переключателем, который позволял делать эффективной в конкретный момент времени одну из педалей, т.е. приводить в действие кормушку при ее нажатии. Кормушки были скоммутированы так, что нажатие на педаль у одной стенки клетки приводило к подаче расположенной у той же стенки клетки кормушки. Конструкция экспериментальной клетки позволяла обученному животному самостоятельно, без вмешательства экспериментатора, подавать себе пищу в конкретной кормушке нажатием соответствующей педали. Обучение животных проводили поэтапно – каждый этап формировался в течение одной сессии обучения длительностью около часа. В соответствии с этапами обучения и поведенческими отметками мы разбили каждый пищедобывательный цикл на 5 актов. Схема клетки с номерами и расположением актов дана на рисунке 1.

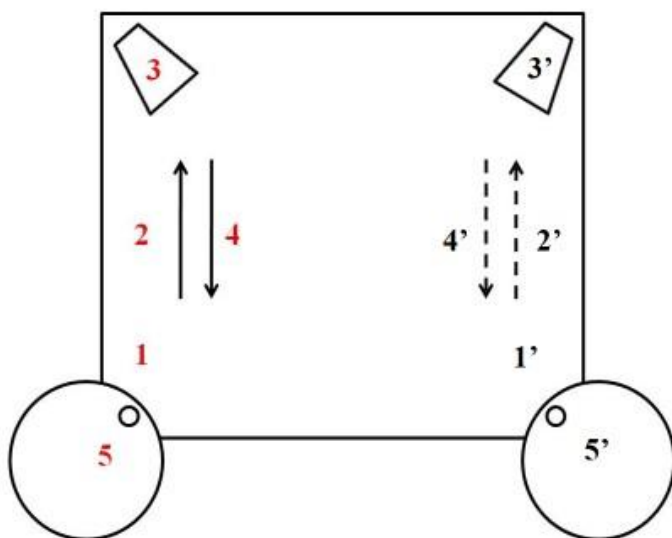


Рисунок 1. Схема экспериментальной клетки. Акты поведения на левой стороне обозначены цифрами красного цвета, на правой – черного; перемещения животного по клетке представлены сплошными стрелками для актов на левой стороне и пунктирными для поведения на правой стороне. Обозначение актов: 1, 1' – подъем головы из кормушки; 2, 2' – подход к педали; 3, 3' – нажатие педали; 4, 4' – подход к кормушке; 5, 5' – наклон в кормушку и захват пищи.

Для решения задачи выявления закономерностей вовлечения корковых нейронов в акты разнообразных форм поведения животного использовалось совмещение формируемого в эксперименте ЦИПП и актов других форм поведения при регистрации (нейронной) активности данного нейрона. Для этого была модифицирована экспериментальная клетки под регистрацию разных форм поведения крыс. Клетка состояла из двух одинаковых квадратных секций, разделенных подвижной перегородкой, правая из которых служила в качестве отсадочной клетки, где крыса находилась в начальной и финальной стадиях сессии регистрации нейронной активности и осуществляла как естественные для крысы акты комфортного, исследовательского и питьевого поведения, так и направляемые экспериментатором акты оборонительного и поискового поведения. Также в этой части клетки к животному в процессе регистрации нейронной активности подсаживали другую крысу для регистрации актов меж-индивидуального взаимодействия. Одна часть клетки была оборудована педалями, кормушками, датчиками середины стенки. В эту часть клетки крысу помещали во время регистрации нейронной активности и в этой части клетки крыса осуществляла циклическое пищедобывательное поведение. Все поведение животного в экспериментальной сессии регистрировали на видеокамеру для последующего разбиения на отдельные поведенческие акты. Устройство клетки представлено на рисунке 2.



Рисунок 2. Кадр из видеозаписи поведения животного в процессе регистрации нейронной активности. Слева у дальней стенки сверху находится таймер, в части клетки с крысой видны у дальней стенки две педали. Рядом с одной находится голова крысы, внизу кадра (у передней стенки) в углах расположены две кормушки, куда выкатываются пищевые таблетки. От головы крысы идет кабель к вращающемуся коммутатору зеленого цвета у правой стенки клетки.

Экспериментальную сессию регистрации нейронной активности в разных формах поведения начинали с помещения животного в другую часть клетки, где подключали к разъему регистрирующую аппаратуру, проводили проверку нейронной регистрации, затем в течение нескольких минут регистрировали акты оборонительного, поискового и комфортного поведения. После этого отодвигали срединную стенку и переводили животное в отсек с педалями и кормушками. После регистрации в последовательности серий циклов ЦИПП на разных сторонах клетки животное переводили обратно в исходный отсек, где регистрировали активность нейронов в актах питьевого, оборонительного и меж-индивидуального поведения.

Для выявления вовлечения в обеспечение инструментального поведения нейронов первичных сенсорных структур мы проводили эксперименты на базе института Нейробиологии им. Лейбница г. Магдебурга (Германия) с регистрацией нейронной активности у обезьян, выполняющих инструментальные задачи по распознаванию аудио-визуальных последовательностей и задачи получения питьевого подкрепления при разных комбинациях звуковой стимуляции и манипулирования рычагом. Эксперименты проводились в двухстенном звукоизолированном помещении. Для всех поведенческих тренировок и тестов обезьян помещали в специальное кресло для приматов. В его переднем отсеке размещались зеленый светодиод для визуальной стимуляции (светодиод, диаметр 2 градуса), рычаг и носик для подачи воды (см. также Brosch M., et al., 2004). Носик воды был подключен через пластиковую трубку к магнитному клапану, который находился вне звуконепроницаемого помещения. Для слуховой стимуляции два динамика были размещены на расстоянии ~1 м слева и справа от обезьяны. Набор поведенческих задач в экспериментах с получением питьевого подкрепления представлен на рисунке 3.

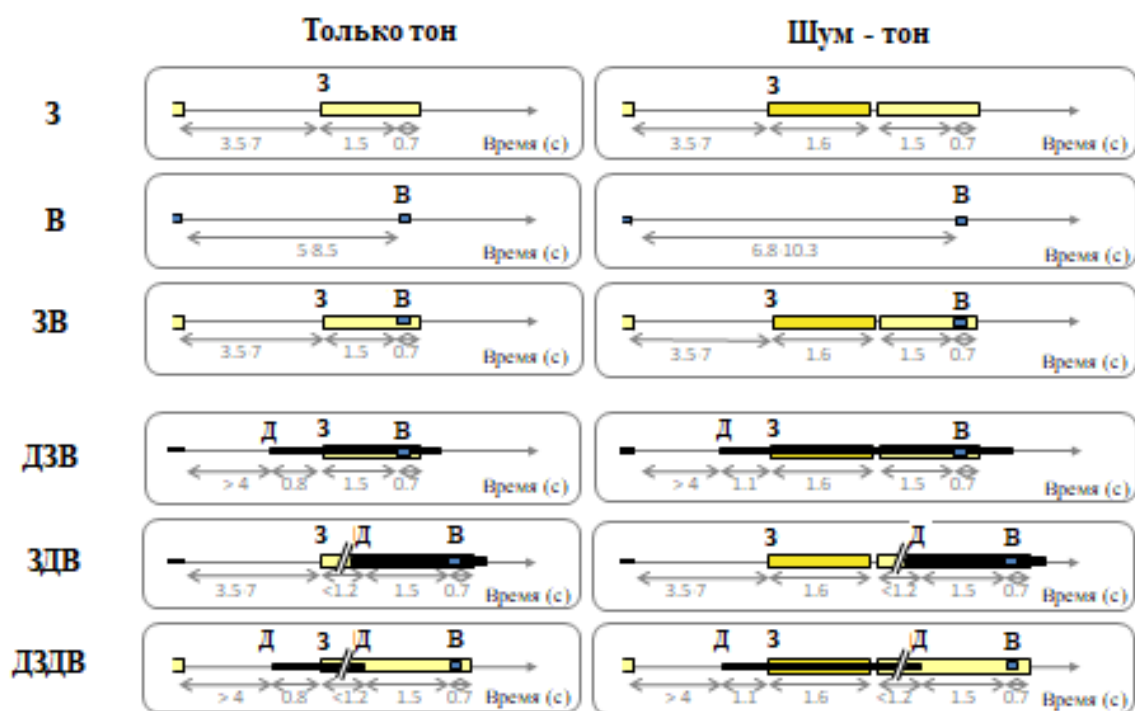


Рисунок 3. Схема экспериментальных ситуаций. В левом и правом столбцах показаны шесть ситуаций с различным порядком компонентов задачи для однотональных проб и проб с использованием шума. В З-задаче, проба состояла только из звуков, либо только тон с длительностью 2.2 с (светло желтый прямоугольник) либо - шум с длительностью 1.6 с (желтый прямоугольник), а затем через 0.2 с - тон. Интервал между пробами был от 3,5 до 7 с. В В-задаче, в пробе подавали только воду на 0.6 с (голубой прямоугольник) и пауза между

пробами варьировала от 5 до 10.3 с. В ЗВ-задаче проба включала предъявление звуков и подачу воды через 1,5 с после включения тона. В ДЗВ-задаче обезьяны инициировали пробу прикосновением руки к рычагу. При удерживании рычага (черный прямоугольник), предъявлялись звуки и потом вода. Интервал между пробами составлял 4 с. В ЗДВ-задаче проба начиналась со звуков, и обезьяны должны были коснуться рычага через 0,3 - 1,2 с после начала тона. После удержания рычага в течение 1,5 с подавалась вода. Между пробами было от 3,5 до 7с. В ДЗДВ задаче обезьяны инициировали пробу прикосновением к рычагу. Во время удержания рычага предъявлялись звуки. Обезьяны должны были отпустить рычаг через 0,3 - 1,2 с после начала тона. Через 1.5 с подавалась вода. Следующая проба начиналась через 4 с. После завершения обучения обезьян мы проводили ежедневные сессии регистрации активности нейронов слуховой коры в последовательности серий выполнения этих задач длительностью около 45 минут.

Исследование ответов на электростимуляцию и синаптической пластичности.

Исследование возможного участия физиологических механизмов долговременных перестроек функционирования синапсов в процессах формирования нейронных специализаций проводили на модели формирования долговременной потенциации синапсов субикуло-цингулярного тракта (СЦТ). Работа была проведена в отделе нейрофизиологии института Нейробиологии им. Лейбница в г. Магдебурге (Германия). В процессе операции крысе сначала имплантировали регистрирующий электрод (платино-иридиевый провод диаметром 100 мкм) в заднюю цингулярную кору (координаты $P=5.5$, $L=0.5$, $D=1-2$ мм, здесь и далее - в соответствии с атласом мозга крысы Паксиноса и Уотсона (Paxinos G., Watson C., 1986), потом погружали стимулирующий электрод (из платино-иридиевой проволоки диаметром 75 мкм, с расстоянием между жилами в 50 мкм) в субикулум (координаты $P=6.7$, $L=4.5$, $D=2.5-3.5$ мм). После этого на стимулирующий электрод подавали биполярные тестовые импульсы со стимулятора длительностью 200 мкс (по 100 мкс на одну полярность) и амплитудой от 50 до 400 мкА. В процессе операции электроды незначительно смещали, добиваясь максимальной амплитуды вызванного потенциала на тестовую стимуляцию субикулюма. При этом также добивались наличия выраженного раннего компонента ответа с латентностью пика около 3 мс. Через недельный восстановительный период после операции во время свободного поведения крысы в клетке мы проводили тетаническое раздражение субикулюма. Предварительно мы определяли фоновый уровень ВП на тестовую стимуляцию субикулюма. Тестовая стимуляция проводилась каждые 15 минут и состояла из блока из 9 биполярных электростимуляций с межстимульными интервалами в 15 сек. В качестве параметров ВП были взяты крутизна нарастания переднего фронта негативного отклонения потенциала и его амплитуда. Сила тока для тестовой стимуляции выбиралась в зоне быстрого нарастания ответа и составляла 40% от силы тока, вызывавшей максимальный ответ. Индукция долговременной посттетанической потенциации достигалась тетаническим раздражением волокон субикуло-цингулярного тракта шестью блоками биполярных импульсов частотой 100 Гц, длительностью 600 мс с 10 секундным интервалом между блоками. Длительность одиночного импульса была такой же, как и для тестовой стимуляции, а сила тока – в два раза выше, чем у тестовых импульсов. После тетанической стимуляции регистрировали ВП на блоки тестовых стимулов каждые 15 минут в течение 8 часов после момента индукции. Также через 24 часа после тетанической стимуляции регистрировали ВП на блоки тестовых стимулов в течение часа.

Задачу выяснения, какие изменения синаптической пластичности нейронов сопровождают массовую гибель нейронов при ишемической патологии, мы решали в серии экспериментов по сублетальной общей ишемии мозга крыс в институте нейробиологии г. Магдебурга (Германия). Операция по вживлению электродов аналогична описанной для

экспериментов по индукции долговременной потенциации в цингулярной коре и соответствует процедуре, разработанной в отделе нейрофизиологии этого института (Manahan-Vaughan D., Reymann K.G., 1996). Для изучения ответов поля CA1 регистрирующий электрод (провод из нержавеющей стали в тефлоновой изоляции диаметром 100 мкм) был погружен в stratum radiatum поля CA1 гиппокампа (координаты: $P=0.3$, $L=2.8$ мм), а биполярный стимулирующий электрод – в коллатерали Шафера в ипсилатеральном поле CA3 (координаты: $P=4.0$, $L=3.8$ мм). Регистрация ответов на электростимуляцию в зубчатой фасции гиппокампа проводили с электрода, погруженного в гранулярный слой зубчатой фасции с координатами ($P=2.8$, $L=1.8$ мм). Стимулирующий электрод погружали в латеральный перфорантный путь с координатами ($P=6.9$, $L=4.1$ мм). В поле CA1 регистрировали только ВП, а при позиционировании электродов для регистрации ответов зубчатой фасции также добивались ровного фронта первичного компонента ВП и появления в вызванном ответе популяционного спайка при токах стимуляции в 100-200 мкА. В качестве параметров ответа на электростимуляцию вычисляли скорость нарастания первичного компонента ВП (максимальное значение по последовательным 5 точкам переднего фронта) при всех токах стимуляции и амплитуду популяционного спайка – как разницу значений пика популяционного спайка и значения предшествующего минимума на первичном фронте ВП.

Не менее чем через 10 дней после операции по имплантации электродов мы создавали временную общую ишемию мозга при комнатной температуре в соответствии с двухсосудистым методом, разработанным Дирнаглем с соавторами (Dirnagl U. et al., 1993). Мы создавали общую ишемию мозга одновременным пережимом обеих высвобожденных каротидных артерий в условиях пониженного давления в боксе и соответственно пониженного артериального давления у крысы (так называемый, двух-сосудистый метод). Пережим артерий сопровождался включением компрессора, которое приводило за счет создания гипобарических условий к снижению артериального давления до 35-40 мм ртутного столба (контролировавшегося с помощью измерителя давления в хвостовой артерии). По данным Дирнагль с соавторами (Dirnagl U. et al., 1993) такое снижение артериального давления приводит к прекращению тока крови через две другие, вертебральные артерии, снабжающие мозг кровью в нормальных условиях. Для исследования эффектов сублетальной ишемии ее длительность была ограничена нами 12 минутами. После ишемического воздействия зажимы снимались, артерии возвращались в исходное положение, восстановление тока крови наблюдали по изменению цвета артерий. В результате прекращения гипобарического воздействия на нижнюю часть тела восстанавливалось нормальное кровяное давление. В группе контрольных животных полностью воспроизводили операцию по ишемии с разрезом на шее и временным освобождением каротидных артерий за исключением перекрытия артерий зажимами и создания гипобарических условий.

Во время эксперимента с регистрацией электрически вызванных ответов у перенесших ишемическое воздействие крыс они могли свободно перемещаться по клетке, т.к. электроды через разъем на голове животного были соединены гибким кабелем с вращающимися контактами на кронштейне над клеткой, а они, в свою очередь – с изолирующим стимулирующим блоком (WPI, США) и усилителями. Для определения фоновых значений ответа использовали силу тока стимуляции, которая соответствовала 40% от значения, вызывавшего максимальный ответ в первый день определения зависимости параметров ответа от силы тока стимуляции. Регистрация фонового уровня ответов проводилась не менее часа блоками по 5 стимуляций каждые 15 минут. Измерение зависимости параметров ответа на электростимуляцию от силы тока стимуляции и

определение фонового уровня ответов проводили у животных за день до ишемической операции и на 1-й, 2-й, 7-й и 10-й дни после ишемического воздействия. Индукция долговременной потенциации синапсов проводилась нанесением тетанического раздражения частотой 200 Гц. Тетаническая стимуляция состояла из 10 блоков по 15 импульсов, длительностью 200 мкс, с интервалом между блоками в 10с. Амплитуда импульсов была равна силе тока тестовых стимуляций.

Определение степени клеточной гибели после ишемии.

Так как клеточная гибель после глобальной ишемии мозга происходит в течение первой недели после воздействия мы определяли плотность пирамид гиппокампа в поле СА1 по состоянию на 7-й день после проведения операции по сублестальной общей ишемии мозга для крыс с электродами в поле СА1 и коллатералях Шаффера в поле СА3. Всех экспериментальных крыс с таким расположением электродов забивали на 7-й день. Крыс с электродами в зубчатой фасции и латеральном перфорантном пути забивали на 11-й день после проведения операции по сублестальной ишемии мозга сразу после регистрации вызванных ответов через 24 часа после индукции долговременной потенциации.

Для гистологической обработки после забоя крысы из черепа вынимали головной мозг и помещали в фиксирующий раствор, состоявший из спирта, формалина и уксусной кислоты. Через несколько дней после фиксации зафиксированный мозг обезвоживался, проходя через ванны с абсолютным этиловым спиртом, смесью спирта с хлороформом в соотношении 1:1, потом 1:2 и в конце в двух ваннах с чистым хлороформом. Мозг находился в каждой ванне до того, как тонул, что занимало около 1 часа. Обезвоженный мозг затем помещали в термостат в расплавленный парафин, где он находился в течение ночи. На следующий день вынутый из расплавленного парафина мозг помещали в специальную металлическую формочку и заливали парафином. Потом парафинированный мозг резали на микротоме на 10 мкм саггитальные срезы, которые окрашивали для определения живых на момент забоя животного нейронов в гиппокампе раствором толуидина синего и фуксиновой кислоты. Под световым микроскопом нейроны бледно-синего цвета с отчетливым круглым ядром классифицировались как интактные и подсчитывались в поле СА1 и зубчатой фасции в обеих половинах мозга слепым методом. Изображение с микроскопа поступало в компьютер и отображалось на 19" экране высокого разрешения. На экран изображение подавалось с неизменным увеличением и с возможностью смещения отображаемой зоны среза, поэтому на нем были нанесены две отметки, ограничивавшие зону в пересчете на расстояния на срезе протяженность в 500мкм. Подсчет велся следующим образом – исследователь смотрел на экран и выделял живые клетки, одновременно делая по одному нажатию рукой специального ручного счетчика на одну клетку. Такой метод позволяет, не отрывая внимания от экрана, последовательно считать изображения клеток на мониторе с высокой точностью. Мы оценивали число интактных нейронов на протяжении 500мкм в поле СА1 и в зубчатой фасции, на трех срезах у каждого животного. В качестве числа выживших нейронов у конкретного животного брали среднее значение по этим трем измерениям. Число выживших нейронов подсчитывали с обеих сторон мозга. Для подсчета брали срезы, расположенные заведомо в стороне от зон возможной локализации регистрирующего и стимулирующего электродов.

Регистрация спайковой активности нейронов.

В экспериментах по выявлению вовлечения нейронов в обеспечение поведения проводили экстраклеточную регистрацию спайковой активности нейронов. Для острой регистрации применяли у кроликов и крыс стеклянные микроэлектроды, заполненные 2М раствором KCl, или вольфрамовые электроды в лаковой изоляции. Для всех таких электродов

импеданс на частоте 1 кГц составлял 2-4 Мом. Для регистрации активности нейронов обезьян применяли вольфрамовые электроды в стеклянной изоляции с импедансом 2 Мом или силиконовый электрод с 8 контактными площадками с таким же импедансом. Электроды продвигались в мозг с помощью манипуляторов, которые крепились к черепу с помощью специального пластика. На черепе кроликов и крыс с помощью пластика прикреплялись референтные и заземляющие электроды. У обезьян в качестве заземляющего электрода выступал корпус ввинченного в череп металлического колодца, ограничивающего доступ к поверхности мозга. Сигнал от электродов поступал на вход расположенного у кроликов и крыс недалеко от манипулятора предусилителя. Потом сигнал поступал через вращающиеся контакты на вход основного усилителя, который доводил амплитуду сигнала до уровня около 1 В для подачи на вход аналогово-цифрового преобразователя и входы осциллографа для визуального контроля сигнала. После перевода сигнала в цифровую форму он подавался в компьютер для записи одновременно с сигналами поведенческих отметок для последующего сопоставления нейронной активности с поведенческими актами. Для сбора спайковой активности применяли пакет программ фирмы DataWave, программу “Spike-2” или программу Dmain (Райгородский Ю.), а для сопоставления с поведением – программу Neurol (Крылов А.К.). Перед сопоставлением нейронной активности с поведением, его разбивали на отдельные акты на основании поведенческих отметок и анализа видеозаписи.

Особенностью регистрации хронически вживленными электродами было использование тетродов. Каждый тетрод представлял собой скрученные вместе и залитые цианоакрилатом четыре платино-иридиевые проволоочки, каждая из которых имела диаметр 17 мкм. Такая методика не только обеспечивает стабильную регистрацию активности группы близко расположенных клеток, но и позволяет выделять активность большего числа одиночных нейронов с одного электрода, чем другие типы электродов (Gray C.M. et al., 1995, Schmitzer-Torbert N. et al., 2005) при одинаковом отношении сигнала к шуму. В качестве референта мы использовали обрезанный ножницами платино-иридиевый провод диаметром 50 мкм, кончик которого погружали в мозг на расстоянии нескольких мм от регистрирующего тетрода. Заземляющим электродом служила оплавленная на конце до шарообразной формы и помещенная на твердую мозговую оболочку серебряная проволока диаметром 100 мкм. После операции и восстановительного периода длительностью от 3 дней до недели животное помещали в экспериментальную клетку, подсоединяли предусилители и погружали электрод в глубину коры до тех пор пока не появлялся на всех электродах сигнал мультиклеточной активности со спайками амплитудой около 100 мкВ.

Статистический анализ.

Применяли 1) критерий χ^2 ; для оценки матриц, содержащих низкие частоты, использовали точный критерий Фишера; 2) коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s), устойчивый к отклонению распределений переменных от нормальности; 3) частный коэффициент корреляции (R_{part}); 4) дисперсионный анализ (ANOVA); 5) факторный анализ (метод главных компонент с последующим вращением OBLIMIN); 6) много-мерное шкалирование (использовали процедуру ALSCAL, матрицу различий, евклидово расстояние); 7) кластерный анализ; 8) медианный тест и критерий знаков; 9) для оценки нормальности распределений использовали тест Колмогорова–Смирнова; применяли также робастную оценку центральной тенденции Тьюки. Гипотезу H_0 отвергали при $p \leq 0.05$. В некоторых случаях, специально отмеченных в тексте, различия при $0.05 < p \leq 0.075$ рассматривали как проявление тенденции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Стабильность связи активности нейронов с этапами инструментального пищедобывательного поведения.

В серии экспериментов по регистрации активности нейронов кроликов в ЦИПП в лимбической коре мы сопоставили потоки спайковой активности отдельных нейронов с актами сформированного обучения в экспериментальной клетке поведения. В качестве характеристик активности нейрона были выбраны средняя частота спайковой активности в конкретном акте и вероятность наличия активации в этом акте. На одном кролике было зарегистрировано 150 нейронов, из них 24 клетки с длительным временем регистрации. Спайковая активность каждого из этих нейронов была зарегистрирована в 50-150 поведенческих циклах, т.е. при неоднократной смене эффективной педали. Средняя длительность каждого акта (см. Методика рис. 1) составляла, с: 1 – 1,4; 2 – 1,5; 3 – 0,9; 4 – 1; 5 – 2,2; 1' – 1,7; 2' – 1,5; 3' – 0,8; 4' – 1,2; 5' – 1,9. С помощью специально разработанной программы для каждого нейрона были построены стандартные графики представления его активности в пищедобывательном поведении. На рисунке 4 даны обычное представление активности нейрона в виде растров и гистограмм активности относительно усредненных поведенческих отметок и рассчитываемые этой программой графики распределения нормированных относительно максимальной средних частот активности нейрона в поведенческих актах и вероятности наличия активации в этих актах.

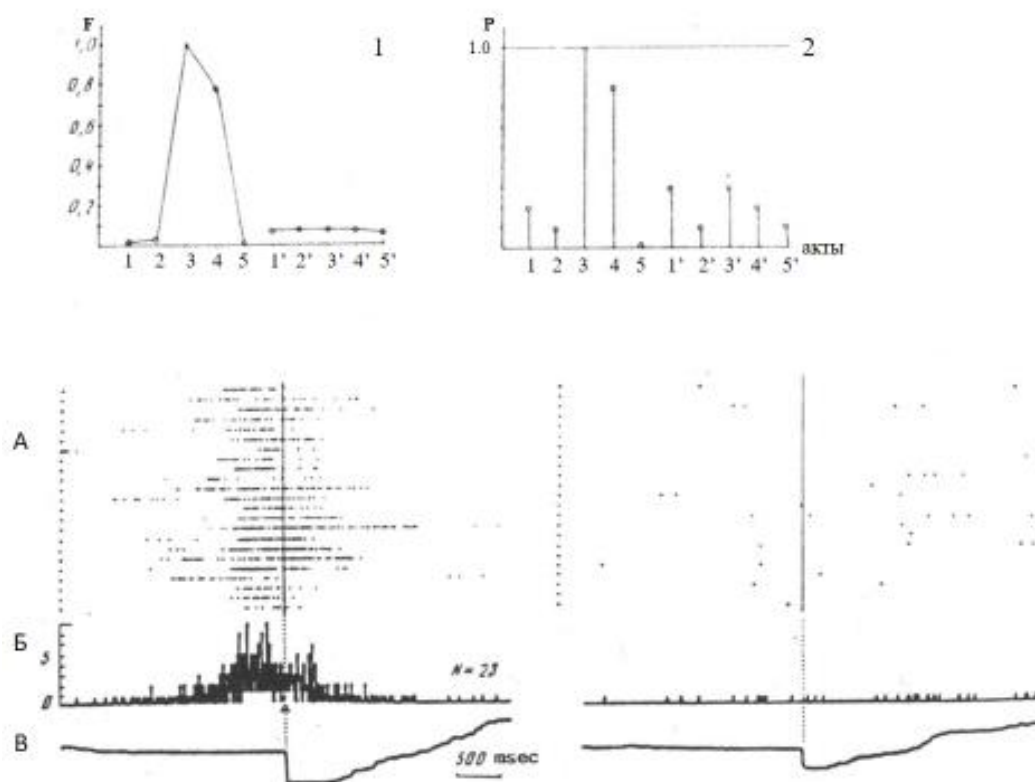


Рисунок 4. Разные способы представления активности нейрона. Вверху – графическое представление активности нейрона. На графике 1 – картина распределения средних частот активности нейрона в актах циклического поведения. На графике 2 – вероятности наличия активации в тех же 10 актах. По оси абсцисс – номера актов. Внизу: А – растры активности того же нейрона, Б – гистограмма, В – усредненная отметка нажатия педали (слева – левой, справа – правой), относительно начала которой совмещены растры и построены гистограммы.

У 14 из длительно регистрировавшихся нейронов обнаружены активации, постоянно связанные с каким-либо из выделенных актов циклического поведения (специализированные нейроны). Для этих клеток был проведен анализ вариативности частоты в каждом из 10 выделенных актов. Для каждого нейрона акту с минимальным коэффициентом вариативности присваивался ранг 1, акту с максимальным коэффициентом – ранг 10. Оказалось, что для нейронов, специализированных относительно конкретных актов циклического пищедобывательного поведения, в специфических актах коэффициенты вариативности высоко достоверно ниже, чем у остальных актов ($p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента). Средний ранг коэффициента вариативности у специфических актов составил 1,53. У 10 нейронов коэффициенты вариативности оказались минимальными в специфических актах.

Для анализа стабильности установленной поведенческой специализации нейронов время регистрации каждого нейрона разбивали на две половины – начало и конец регистрации, на протяжении которых наблюдали не менее чем по 10 поведенческих циклов на каждой из сторон клетки. Анализ показал, что у этих нейронов 100%-ная активация наблюдалась в одних и тех же актах в начале и в конце регистрации. В качестве примера на рисунке 5 представлен нейрон 59 (специализация – подход к правой педали).

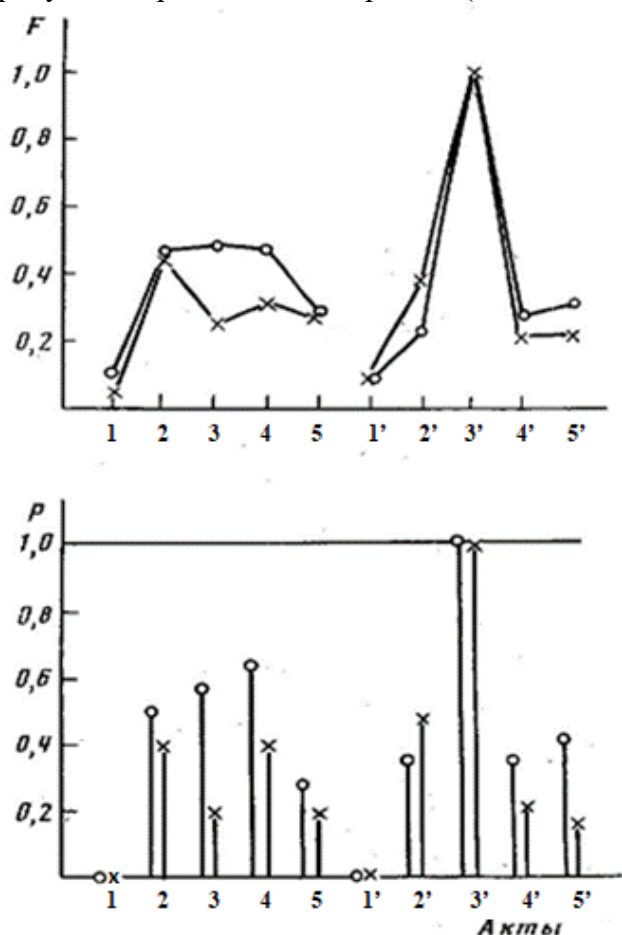


Рисунок 5. Активность нейрона, специализированного относительно подхода к правой педали, в начале и в конце регистрации. На графиках совмещены картины активности нейрона № 59 в начале (кружки) и в конце (крестики) регистрации. На графике А – картина распределения средних частот активности нейрона в актах циклического поведения. На графике Б – вероятности наличия активации в тех же 10 актах. По оси абсцисс – номера актов. Из верхнего графика видно, что максимальная средняя частота и в начале, и в конце регистрации наблюдается в акте 8; в этом же акте, как видно из нижнего графика, имеется 100%-ная активация и в начале, и в конце регистрации.

Полученные результаты свидетельствуют о постоянстве связи активности специализированных нейронов со специфическим актом ЦИПП в выученном поведении как по вероятности наличия активации в специфическом акте, так и по картине распределения частот в актах. Коэффициент вариативности средней частоты в специфических для данного нейрона актах достоверно ниже, чем в других актах. На наш взгляд, это означает, что активация специализированного нейрона в конкретном специфическом акте необходима для реализации функциональной системы этого поведенческого акта, и, наоборот, вариативная

активность в остальных актах означает ее необязательность для реализации функциональных систем соответствующих актов. Таким образом, поведенческая специализация нейрона является содержательной, стабильной характеристикой связи активности нейрона с поведением и означает принадлежность данной клетки к функциональной системе соответствующего акта (Швырков В.Б., 1985, 1986).

Связь паттерна активности связанных с поведением нейронов с движениями животного, достигаемыми результатами, историей обучения этому поведению.

Для решения задачи выяснения по активности специализированных нейронов закономерностей актуализации их специфических элементов индивидуального опыта при реализации других его элементов была проанализирована активность специализированных нейронов вне времени реализации поведенческого акта, относительно которого специализирован нейрон. Группа из 7 кроликов была обучена с использованием разных последовательностей формирования этапов этого поведения. Были использованы две стратегии формирования ЦИПП. 1-я стратегия включала следующую последовательность этапов формирования ЦИПП – 1-2-3-4-5-1'-2'-3'-4'-5'. Это соответствует сначала формированию полноценного ЦИПП на первой стороне клетки, а потом – на второй. 2-я стратегия – 1-2-1'-2'-3-4-5-3'-4'-5' состояла в «смешанном» формировании отдельных этапов ЦИПП на конкретной стороне клетки. У этих кроликов нами была зарегистрирована активность 808 нейронов. Для последующего анализа были отобраны 543 нейрона; 285 (52,5%) из них оказались специфически связанными с осуществлением каких-либо актов данного пищедобывательного циклического поведения; в активности 258 нейронов такой связи обнаружить не удалось. Сравнение числа нейронов разных специализаций у кроликов, обученных в разной последовательности, не выявило достоверных различий между группами. Также не было различий между наборами нейронов, специфически активировавшихся на левой и правой сторонах клетки.

Сторона клетки, где наблюдалось ЦИПП, включающее поведенческий акт, относительно которого был специализирован нейрон, была обозначена нами как «сторона специализации». Вторая сторона была обозначена нами как «неспецифическая». Таким образом, неспецифическая активность нейрона, т.е. вся активность за исключением активности в акте или актах, относительно которых нейрон был специализирован, наблюдалась на обеих сторонах экспериментальной клетки. На «стороне специализации» неспецифическая активность имела сходный рисунок у всех нейронов одной специализации и стабильный паттерн этой активности, видимо, отражает жесткую структуру вовлечения специализированных относительно конкретного акта нейронов в реализацию цикла, включающего данный акт. На «неспецифической» стороне паттерн активности специализированных нейронов был весьма разнообразным. В то же время среди разных вариантов этой неспецифической активности можно выделить несколько наиболее типичных и выявить факторы, способствующие появлению дополнительной активации специализированного нейрона. Были идентифицированы факторы «общности цели» и «общности движения». Первый проявлялся в повышенной частоте разряда специализированного нейрона при выполнении акта со сходной целью. Например, у нейрона, специализированного относительно акта подхода к конкретной педали, наблюдалась повышенная активность при подходе к другой педали. Для другого нейрона с аналогичной специализацией, другой фактор «общности движения» проявлялся в повышенной частоте разряда при подходе к кормушке на «неспецифической» стороне, т.е. при повороте тела в одну и ту же сторону. Мы также сопоставили паттерны активности нейронов, специализированных относительно подхода и нажатия на конкретную педаль, в зависимости от очередности формирования данного акта в истории обучения конкретного животного

(первая или вторая педаль в последовательности формирования этапов поведения) и в зависимости от стратегии обучения животного (1-я стратегия, кролики № 1, 2, 5, 6 и 2-я стратегия, кролики № 3, 7, 8). Паттерны активности нейронов, специализированных относительно подхода и нажатия на первую по порядку обучения педаль представлены на рисунке 6 при обучении животного по стратегии 1 (А) и 2 (Б). Паттерны их активности на второй, «неспецифической», стороне не различались.

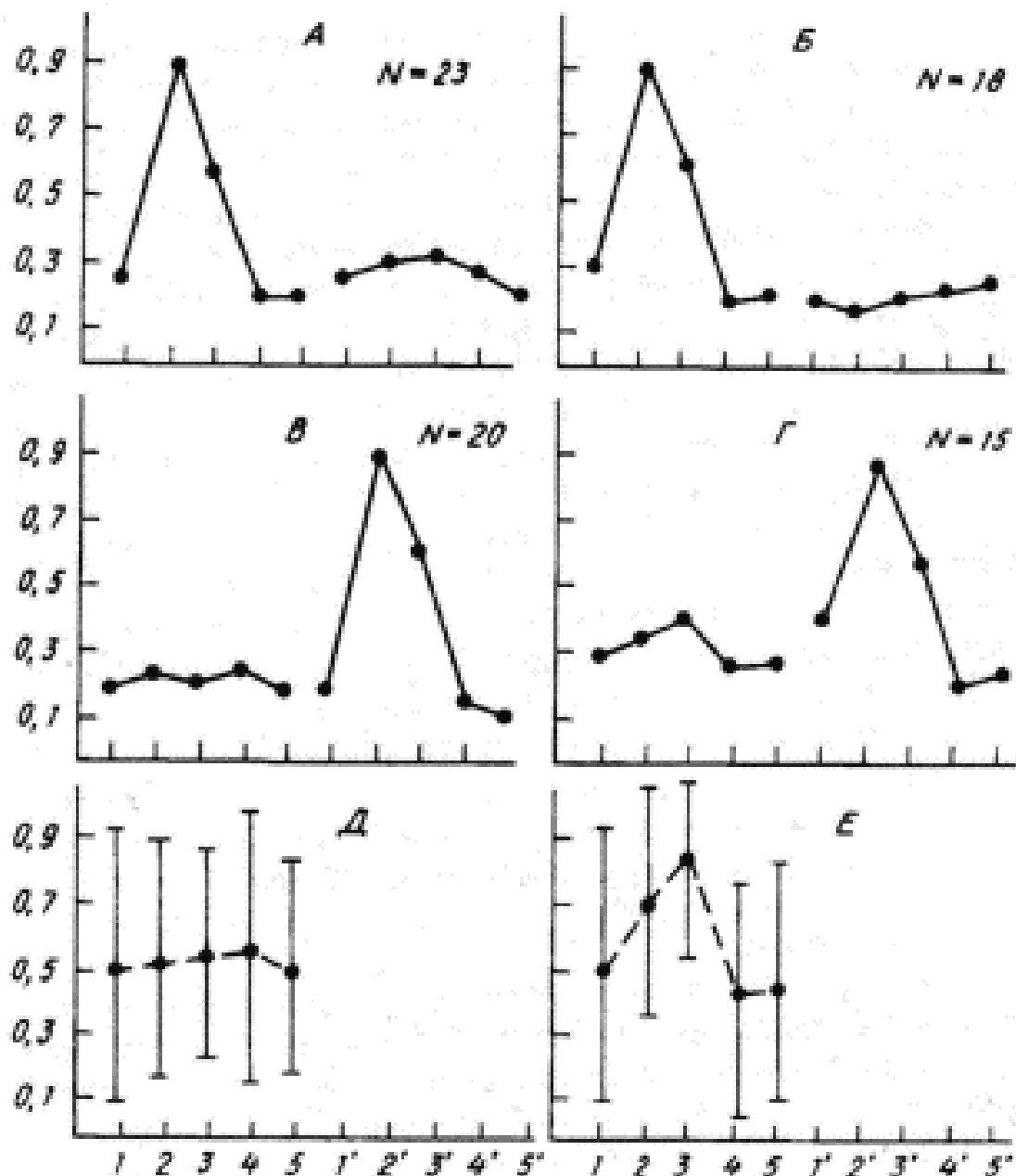


Рисунок 6. Паттерны активности «педальных» нейронов в зависимости от истории обучения. Суммарная активность нейронов, специализированных относительно нажатия на первую (А, Б) и вторую (В, Г) по порядку обучения педаль у кроликов, обученных по стратегии 1 (А, В) или 2 (Б, Г). Д – суммарная активность нейронов, представленных на В, в неспецифических актах, нормированная по максимальной частоте активности на своей стороне, с доверительными интервалами; Е – то же для нейронов, представленных на Г, N – число нейронов в усреднении.

Ниже на этом рисунке представлены паттерны активности нейронов, специализированных относительно подхода и нажатия на вторую по порядку обучения

педаль при обучении по стратегии 1 (В) и стратегии 2 (Г). В отличие от равномерной активности в актах 1-5 («неспецифическая» сторона) на части В, в таких же актах на части Г виден выраженный пик активности в акте 3. Для более точного сравнения паттерна неспецифической активности этих нейронов мы усреднили активность на «неспецифической» стороне, предварительно пронормировав ее по пику активности на этой стороне для каждого из нейронов. Полученные таким образом усредненные паттерны неспецифической активности изображены на частях Д и Е для тех же нейронов, которые представлены на частях В и Г соответственно. Видно, что на части Е наблюдается выраженная активация в актах 2 и 3 (подход и нажатие на первую педаль). При этом активность в акте 3 достоверно отличается от активности в актах 1, 4 и 5, а активность в акте 2 – от активности в актах 4 и 5. В то же время на части Д различий в активности в разных актах не наблюдается. Аналогично, различие паттерна неспецифической активности было обнаружено для нейронов, специализированных относительно подхода и захвата пищи из второй по порядку обучения кормушки.

Для всех специализированных относительно актов ЦИПП нейронов на той стороне клетки, где осуществлялся специфический акт, паттерн активности нейронов одинаковой специализации оказался сходным независимо от порядка формирования аналогичных актов и стратегии обучения. Подобную активность нейронов в неспецифических актах, входивших вместе со специфическим актом в один поведенческий цикл, можно считать отражением существования жесткой структуры отношений элементов опыта внутри одного поведенческого цикла.

Выявленное нами в этой работе влияние истории обучения на паттерны активности нейронов цингулярной коры соответствует данным Е. Бостока с соавт. (Bostock E. et al., 1991) о зависимости активности нейронов гиппокампа крыс от опыта, приобретаемого животным в экспериментальной клетке. В то же время полученные результаты подтвердили сделанный нами ранее (Горкин А.Г., Шевченко Д.Г., 1991, 1993) вывод об активирующем влиянии предшествующего опыта на формирующийся непосредственно за ним поведенческий опыт. Можно предположить, что такое же влияние существует между всем опытом, на базе которого формируется новый акт, и самим актом. Однако из-за относительной слабости влияния предшествующего опыта его трудно выявить. Тем не менее, оно может оказаться определяющим в некоторых ситуациях (поисковая активность, проблемные ситуации).

Проведенное исследование показало, что в активности специализированных нейронов можно выявить дополнительные активации, которые отражают наличие факторов общности цели и движений. Кроме того эти активации также зависят от истории обучения и могут свидетельствовать о существующих в целостной структуре индивидуального опыта отношениях между конкретными его элементами, задаваемых упомянутыми факторами. Наряду с ними неспецифическая активность специализированных нейронов отражает логику поведенческого цикла, что также можно проинтерпретировать, как определенные отношения элементов в структуре индивидуального опыта.

Связь паттернов активности популяций нейронов ретроспленальной коры крыс с поведением у разных индивидов и в разном возрасте.

Для изучения вопроса о том, как временные и точностные характеристики поведения представлены в активности нейронов, было проведено сравнение активности популяции нейронов ретроспленальной коры (РК) крыс у групп индивидов разного возраста: взрослых и старых. В группах старых и взрослых крыс не было обнаружено значимых различий в средней длительности реализации ЦИПП на первой и второй по порядку обучения сторонах клетки (средние значения времени цикла у старых крыс: 4.64 ± 1 с на первой стороне, $5.17 \pm$

1.37 с – на второй; у взрослых: 4.54 ± 1.59 с – на первой стороне и 5.14 ± 2 с – на второй). Однако, старые крысы достоверно чаще проверяли пустые кормушки, по сравнению со взрослыми животными (у старых среднее значение отношения проверочных посещений кормушки к результативным составляло 40.7% для первой кормушки и 33.3% для второй кормушки; у взрослых - 29.8 и 25%, соответственно, ($p < 0.001$ по критерию Манна-Уитни для обоих сравнений). Аналогичные результаты были получены в двух сравнительных исследованиях, которые обнаружили, что старые крысы проводят больше времени у кормушек, по сравнению с молодыми животными (Caetano M.S. et al., 2012; Samson R.D. et al., 2014). Причем именно данная особенность, по-видимому, помогала старым животным быстрее перестроить свое поведение в случае потери его результативности (Samson R.D. et al., 2014).

Стоит отметить, что при отсутствии различий поведения между группами была выявлена высокая индивидуальная вариативность временных характеристик актов пищедобывательного поведения, что видно на рисунке 7.

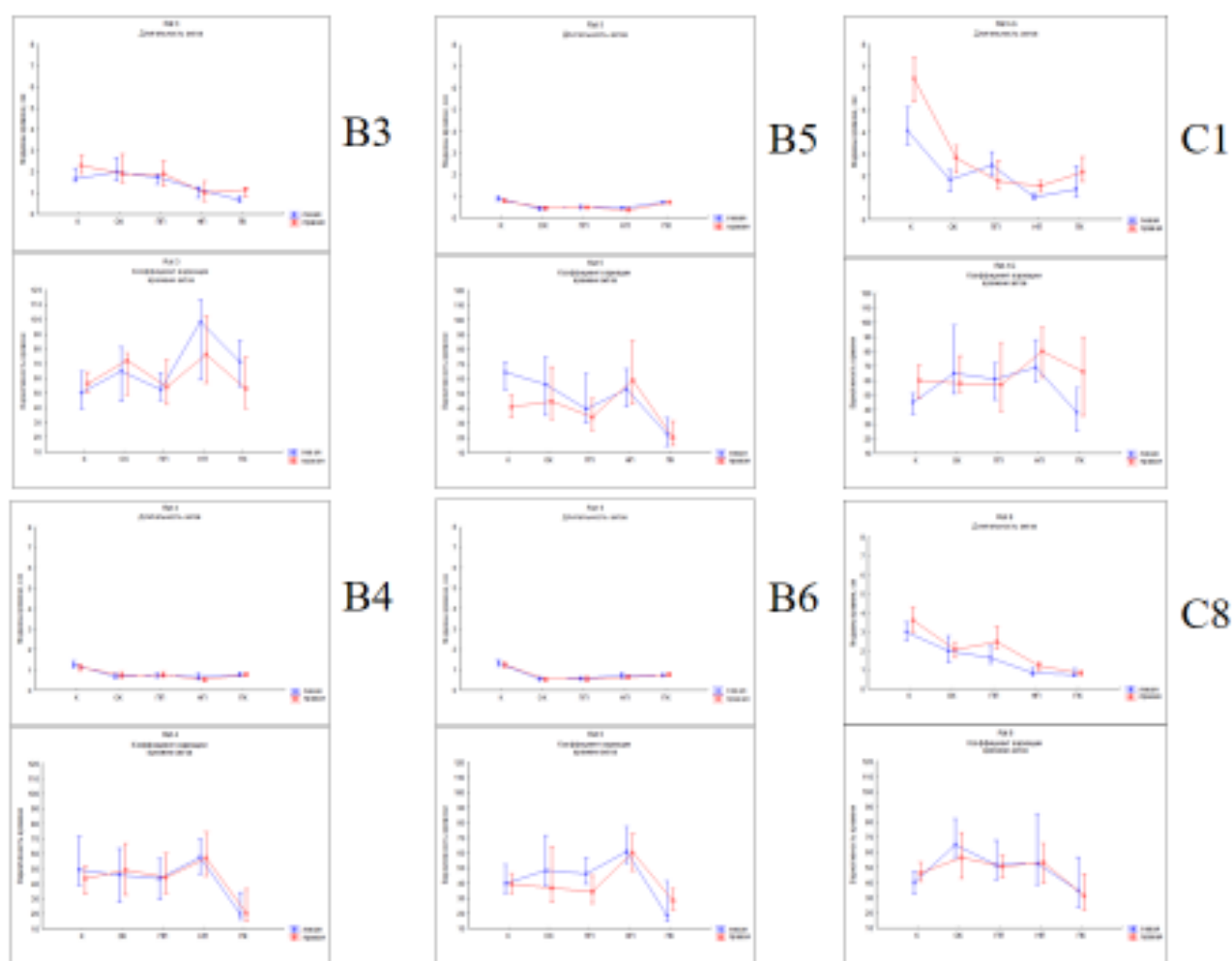


Рисунок 7. Индивидуальные паттерны длительностей и вариативностей длительности отдельных актов в ЦИПП. В3-В6 – четыре взрослые крысы, С1, С8 – две старые крысы. Ряд паттернов с номерами крыс – медианы и квартили длительности актов в секундах, ряды под ними – то же для вариативности длительности актов в процентах. Обозначения актов: К – нахождение морды в кормушке; ОК – отход от кормушки; ПП – подход к педали; НП – нажатие педали; ПК – подход к кормушке. Цветом выделены паттерны на конкретной стороне клетки: красным – левая сторона, синим – правая..

Нами была зарегистрирована активность 241 нейрона у 4 взрослых крыс и 268 нейронов у 4 старых крыс. Сравнение средней частоты импульсации нейронов в пищедобывательном поведении выявило достоверно более высокий уровень активности у нейронов РК взрослых животных (средняя частота импульсации ($F_{\text{ср.}}$ спайки/с) у взрослых = 5.01, $F_{\text{ср.}}$ у старых = 2.71, критерий Манна-Уитни, $Z = -5.506$, $p < 0.001$). Статистическое сравнение долей специализированных относительно актов ЦИПП нейронов по критерию Хи-квадрат (χ^2) выявило достоверное превышение их доли у взрослых животных (21 нейрон из 241), по сравнению со старыми (8 из 268, $\chi^2 = 6.687$, $p < 0.01$). Обнаруженное нами уменьшение доли специализированных нейронов РК при старении в совокупности с данными, полученными при регистрации импульсной активности в других структурах мозга (Barnes C.A. et al., 1997; Burke S.N. et al., 2012; Caetano M.S. et al., 2012; Schoenbaum G. et al., 2006; Wilson I.A. et al., 2004), указывает на то, что при старении снижается специфичность связи активности нейронов со вновь сформированным поведением. У старых и взрослых крыс также различались усредненные нормированные паттерны активности ретроспленальных нейронов в ЦИПП, представленные на рисунке 8.

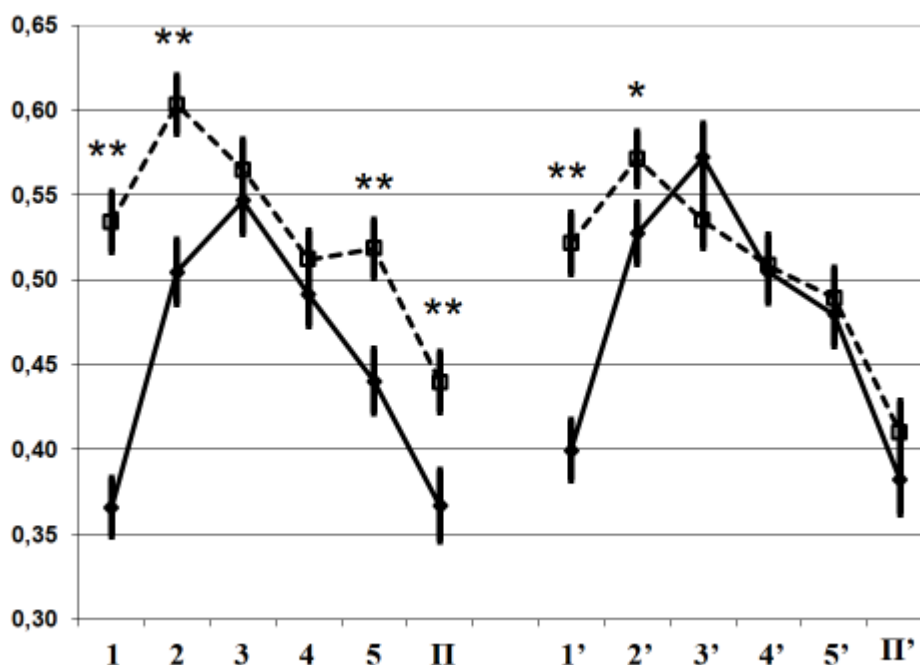


Рисунок 8. Усредненные паттерны нормированных средних частот активности всех зарегистрированных нейронов РК у взрослых и старых крыс. По оси абсцисс: акты поведения на первой в истории обучения и второй (со штрихом) сторонах клетки, соответственно; 1- нахождение морды животного в кормушке с пищей, 2 - подъем головы из кормушки и поворот к середине боковой стороны клетки, 3 - подход в угол педали, 4 - нажатие на педаль, 5 - побежка от педали к кормушке, П – нахождение морды животного в пустой кормушке. По оси ординат — нормированная средняя частота разрядов. Сплошными линиями и ромбами даны значения взрослых крыс, пунктирными линиями и квадратами — старых. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка измерения. *- $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$ – различие при попарном сравнении нормированных средних частот в актах у взрослых и старых крыс по критерию Манна-Уитни.

Все акты с различающейся у крыс разного возраста популяционной активностью в РК входят в “кормушечную” часть поведенческого цикла и являются исходными, “базовыми” (Александров Ю.И., 1989) для всего инструментального пищедобывательного поведения в

экспериментальной клетке. Значимость базовых актов для старых индивидов была продемонстрирована в работе Schoenbaum G. с соавторами (Schoenbaum G. et al., 2006).

Попарное сравнение аналогичных актов из двух разных поведенческих циклов (например, нажатия первой и второй педалей) не выявило достоверных различий нормированных средних частот активности по критерию Манна–Уитни в обеих группах животных. В то же время из возможных 45 пар актов (за исключением проверок пустой кормушки) нами были обнаружены достоверные различия нормированных частот для 18 пар актов в группе старых животных и для 28 пар в группе взрослых животных (по критерию Вилкоксона, с $p < 0.05$). По этому показателю группы достоверно различались (точный критерий Фишера, $p < 0.05$). Количество различий между отдельными актами по нормированным частотам активности выборок зарегистрированных нейронов может служить показателем селективности активности данной структуры в поведении (Caetano M.S. et al., 2012), аналогично используемому в работах с функциональным картированием критерию «дифференцированности» активации областей мозга при выполнении различных задач (Sala-Llonch R. et al., 2015). Наши данные наряду с данными других авторов (Burke S.N. et al., 2014; Wilson I.A. et al., 2004 и др.) позволяют предположить, что в старости формирование нового поведения в меньшей степени увеличивает дифференцированность системной структуры опыта индивида. Одним из важных факторов этого уменьшения является сравнительно большая роль нейронов, специализированных относительно систем прошлого опыта, в обеспечении данного поведения.

У той же популяции животных было проведено сопоставление дифференцированности активности нейронов в поведении, с временными параметрами реализуемых актов поведения и долей ошибочных актов. Мы использовали два показателя дифференцированности активности нейрона в поведении: один – неравномерность средних частот активности в актах ЦИПП по критерию Фишера (вариант 1), и второй – доля достоверных различий по критерию Вилкоксона частот активности при сравнении выборок реализаций всех комбинаций пар актов ЦИПП (вариант 2). Оказалось, что средние значения определяемой вторым способом дифференцированности нейронной активности (категоризация на основе сравнений по критерию Вилкоксона) выборки зарегистрированных у конкретного животного нейронов высоко коррелируют с показателями поведения при межиндивидуальных сравнениях. На рисунке 9 представлены усредненные значения для конкретных крыс двух упомянутых критериев дифференцированности и трех показателей ЦИПП.

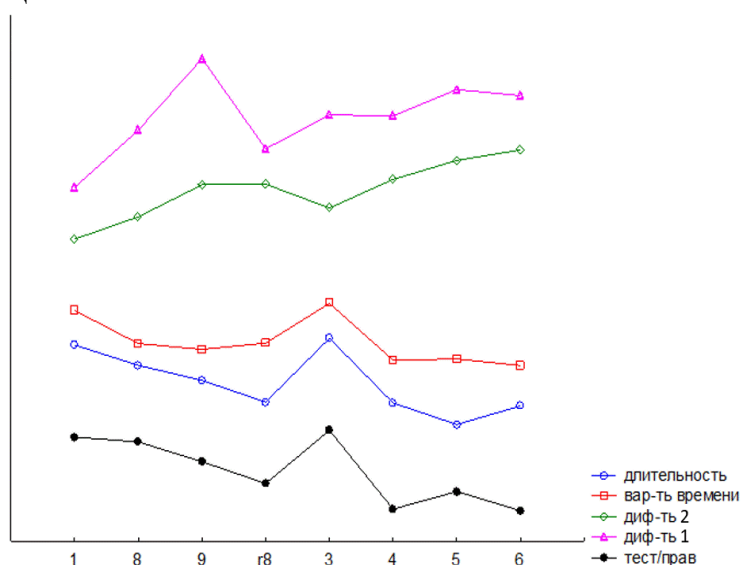


Рисунок 9. Меж-индивидуальные паттерны средних значений дифференцированности нейронной активности и разных поведенческих показателей (длительности цикла, его вариативности и доли проверок пустой кормушки). По оси абсцисс – номера крыс (1 - r8 – старые животные; 3 - 6 – взрослые). Показатели даны в нормированных условных единицах. Значения отдельных индивидов объединены линиями для наглядности демонстрации скоррелированности.

Была выявлена высоко достоверная корреляция (критерий Спирмена: 0.881-0.952, $p < 0.004$) между показателями поведения и нейронной активностью оказалась отрицательной и проявилась только для предложенного нами показателя дифференцированности нейронной активности (вариант 2), основанного на попарных сравнениях частоты активности нейронов в поведенческих актах. Эта корреляция показывает, что у крыс с дифференцированной активностью популяции нейронов РК наблюдалось более быстрое, менее вариативное и с меньшим количеством ошибок ЦИПП.

Общее обсуждение результатов острой регистрации нейронной активности в пищедобывательном поведении.

Серия экспериментов по регистрации активности нейронов ретроспленальной коры у крыс и лимбической коры у кроликов показала, что специализация нейронной активности (наличие активации нейрона во всех реализациях конкретного акта) является содержательной, стабильной характеристикой связи активности нейронов с актами дефинитивного (сформированного и регулярно воспроизводимого) поведения. Термин специализации нейрона относительно функциональной системы конкретного поведенческого акта был предложен В.Б. Швырковым (Швырков В.Б., 1987 и др.). Им же, как уже было отмечено выше, на основании анализа большого экспериментального материала было высказано положение о системоспецифичности нейрона, утверждающее о принадлежности конкретного нейрона только одной функциональной системе поведенческого акта разного фило- и онтогенетического возраста (Швырков В.Б., 1995). В соответствии с этими представлениями специализация нейрона фиксирует в памяти организма (в структуре его индивидуального опыта) конкретный этап формирования поведения (Shvyrkov V.B., 1987, Швырков В.Б., 1988) и сохраняется неизменной на протяжении жизни индивида. В пользу этого положения о стабильности поведенческой специализации нейрона свидетельствуют как наши данные, так и данные литературы о длительном сохранении специфической связи активности нейронов с параметрами поведения, продемонстрированные для нейронов других структур мозга (Thompson L.T., Best P.J., 1990, Bondar I.V. et al., 2009, McMahon D.B.T. et al., 2014 и др.). Таким образом, можно сделать ключевой вывод моего исследования: поведенческая специализация нейрона является стабильной, содержательной характеристикой связи его спайковой активности с поведением и поэтому можно объединять данные по активности разных специализированных нейронов, зарегистрированных в одном и том же поведении в разные моменты времени и у разных индивидов. Такое объединение позволяет реконструировать паттерны активности популяции нейронов конкретной структуры в последовательности повторяющихся поведенческих актов и получать данные о закономерностях мозгового обеспечения реализации поведения и реконструировать структуру индивидуальной памяти.

Вся спайковая активность специализированного нейрона в рамках системно-эволюционного подхода рассматривается как актуализация элемента индивидуального опыта и соответствующей ему функциональной системы поведенческого акта, относительно которого нейрон специализирован (Швырков В.Б., 1995, Александров Ю.И. и др., 1997; Александров И.О., 2006). С позиций этого подхода мы называем активность специализированного нейрона во время реализации элемента опыта, относительно которого он специализирован, «специфической». Такая активность вне времени реализации специфического акта была названа нами «неспецифической» и оказалась связанной с проявлением таких факторов отношений системы специфического акта и реализуемых в разные моменты циклического инструментального пищедобывательного поведения других систем поведенческих актов, как: общность отдельных аспектов поведения (цели, движения), логическая структура поведенческого цикла и индивидуальная история формирования

ЦИПП. Последняя заключалась в разной последовательности формирования отдельных его этапов. Исходя из положений концепции В.Б. Швыркова о фиксации в специализации нейрона отдельного этапа обучения и соответствия поведенческого акта компоненту индивидуального опыта, можно сделать вывод, что продемонстрированные нами факторы детерминации «неспецифической» активности являются примерами отношений, которые связывают отдельные элементы индивидуального опыта в целостную систему, обеспечивающую динамику поведения индивида во взаимодействии с окружающей средой. Выявленные в этом исследовании отношения компонентов индивидуального опыта животного были сопоставлены с полученными в результате анализа последовательностей ходов в игре в безразмерные «крестики-нолики» у людей. Полученные на большой выборке реальных игр индивидуальные структуры знаний оказалось имеют ряд отношений между компонентами, сходные с выявленными у животных (Александров Ю.И. и др., 1999). Это на наш взгляд, может служить аргументом в пользу того, что по «неспецифической» активности нейронов мы выявляем реальные отношения скрытых от непосредственного наблюдения компонентов индивидуального субъективного опыта. Соответственно можно сделать вывод, что отношения элементов индивидуального опыта фиксируются в «неспецифической» активности специализированных нейронов в виде определенного закономерного паттерна этой активности в других поведенческих актах.

Динамика нейронной активности, связанной с формируемыми актами, во время и после первых реализаций этих актов.

Для решения задачи выявления перестроек спайковой активности нейронов, связанных с формированием новой функциональной системы поведенческого акта и обеспечивающих переход от пробных реализаций этой системы к ее фиксации в виде компонента дефинитивного поведения были проведены эксперименты с регистрацией нейронной активности хронически вживленными микроэлектродами. По сравнению с острой регистрацией в сформированном поведении в экспериментах с хронической регистрацией в сессиях обучения ЦИПП мы добавили еще один этап и соответственно акт ЦИПП. Им стало «нахождение в углу педали», которое было промежуточным подкрепляемым результатом при формировании поведения на второй стороне в сессии научения. В этих экспериментах была проведена регистрация вживленными тетрами во время сессий обучения и нейронная активность была зарегистрирована у 7 животных. В основном мультиклеточная нейронная активность была зарегистрирована в сессиях обучения нажатия на педаль на второй по порядку обучения стороне. Дополнительно у 2 из этой группы животных была проведена регистрация активности в сессиях обучения подходу и нажатия на педаль на первой стороне. Большинство (5 из 7) крыс обучилось нажимать на вторую педаль в течение одной 45-минутной сессии обучения, что свидетельствует о выраженном переносе навыка нажатия на педаль у крыс. Нами была зарегистрирована мультиклеточная активность в 12 сессиях формирования новых актов ЦИПП. Из зарегистрированной в этих сессиях мультиклеточной нейронной активности были выделены 55 потоков активности одиночных нейронов. Из всех зарегистрированных нейронов только у 13 была выявлена специализация. У 6 «неспециализированных» нейронов были обнаружены закономерно возникающие на определенном этапе поведения выраженные изменения частоты импульсации, однако вероятность их наличия была значительно ниже 100%. Из группы нейронов, специализированных относительно актов ЦИПП, большинство были специализированы относительно актов на второй стороне клетки – той, на которой формировались новые акты во время сессии регистрации. Мы зарегистрировали 6 нейронов специализированных относительно актов поведения у второй педали и 2 нейрона специализированных относительно подхода и захвата пищи во второй кормушке.

В связи с целями работы особый интерес представляла динамика в сессии обучения активности нейронов, которые оказались специализированными относительно формировавшихся в этой сессии актов. Один из них, зарегистрированный при обучении крысы №27 нейрон 27904-1 был специализирован относительно подхода ко второй педали. На рисунке 10 представлен паттерн его активности в пищедобывательном поведении. Во время первой же сессии обучения поведению на второй стороне животное быстро научилось нажатию на вторую педаль и самостоятельному исполнению циклического пищедобывательного поведения на этой стороне. Так как нам удалось зарегистрировать активность нейрона 27904-1 попеременно в нескольких сериях циклов на первой и второй стороне, то на рисунке 10 паттерн активности в конкретной серии представлен одной линией, цвет которой соответствовал номеру серии по порядку. Сессию обучения начинали с первой серии актов на первой стороне, затем следовала первая серия актов на второй стороне и т.д.

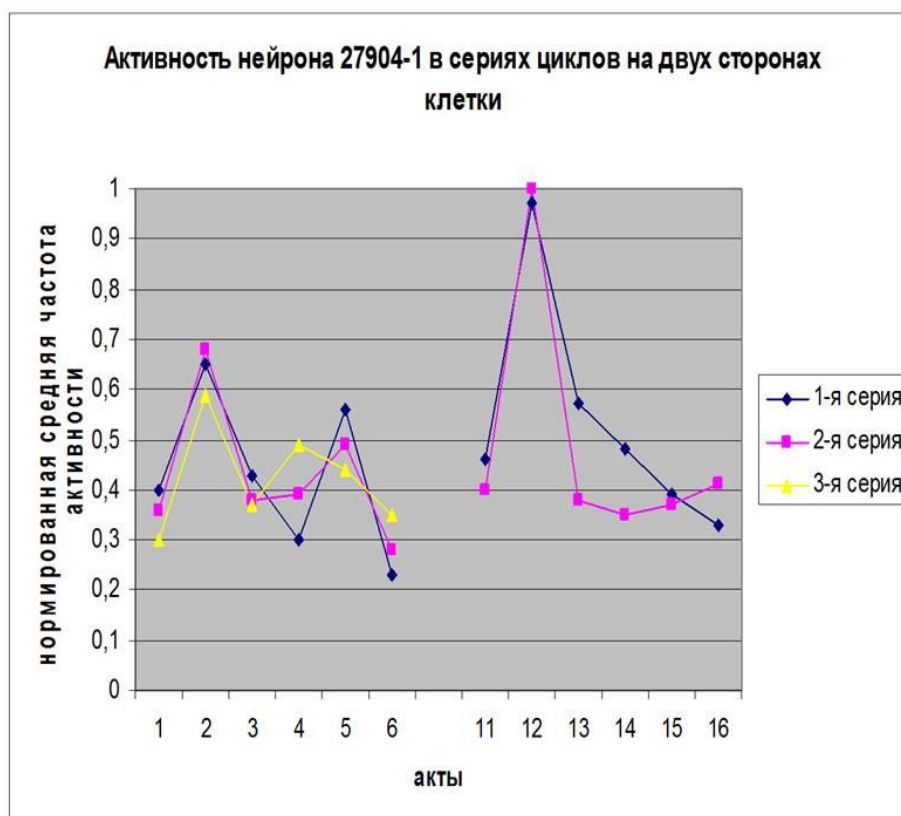


Рисунок 10. Паттерн активности нейрона 27904-1 в пищедобывательном поведении. По оси абсцисс представлены номера актов. Акты 1-6 соответствуют поведению на первой стороне клетки (акт 3 – нахождение в углу педали), акты 11-16 – поведению на второй. По оси ординат дана нормированная по частоте в специфическом акте средняя частота активности нейрона в соответствующих поведенческих актах. Разным цветом обозначены паттерны активности в последовательности серий циклов на соответствующей стороне.

Из представленного рисунка видно, что максимальная активность данного нейрона наблюдалась в акте подхода ко второй педали (акт 12). Активность во второй серии актов при подходе ко второй педали была несколько выше, чем в первой, однако это различие было недостоверным. На следующем, рисунке 11, представлена динамика частоты активности этого нейрона в пищедобывательных циклах на второй стороне, зарегистрированная в первой сессии обучения поведению на этой стороне.

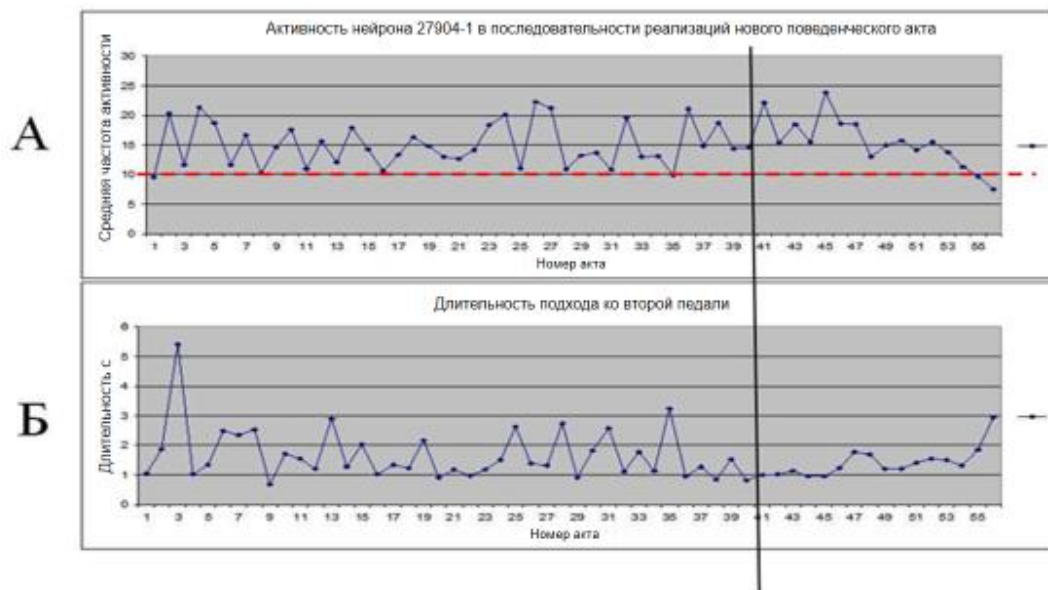


Рисунок 11. Динамика активности нейрона 27904-1 в первой сессии обучения поведению на второй стороне клетки. На части А представлены частоты импульсации этого нейрона в последовательности актов подхода ко второй педали. По оси ординат частота импульсации в спайках в секунду. Красной пунктирной линией обозначен уровень критерия активации (превышение средней частоты активности в поведении на 50%). На части Б представлена динамика длительности акта подхода к педали в этой же сессии обучения. По оси ординат дана длительность акта в с. На обеих частях по оси абсцисс представлены номера последовательных подходов к педали; вертикальная черта на 40 акте означает границу между первой и второй сериями циклов на второй стороне.

Как видно из представленного рисунка, в активности нейрона 27904-1 при подходе ко второй педали стабильно наблюдалась активация, соответствующая нашему критерию – в 1,5 раза выше средней активности в сессии обучения. Исключением являются лишь первый подход к педали и два подхода в конце сессии обучения. Наличие последних может быть связано с разницей обеспечения эффективных нажатий на педаль, приводивших к получению пищи, и неэффективных нажатий на уже отключенную педаль. У других нейронов, специализированных относительно формируемых в сессии обучения актов, наблюдались сходные закономерности: достижение критерия специализации в каждой из серий актов формируемого ЦИПП; некоторое повышение отношения частоты в специфическом акте по отношению к неспецифическим; появление активации, начиная с первых реализаций соответствующего акта. Обнаруженное нами появление специфических активаций с первых реализаций формируемых актов лучше согласуется с представлением об отборе пробных реализаций в случае их успешности (Швырков В.Б., 1987), чем с представлениями о постепенной выработке временной связи (ассоциации) при формировании инструментального условного рефлекса (Jenkins Н.М., 1984 и др.). Таким образом, полученные в этих экспериментах результаты соответствуют (предложенной В.Б. Швырковым) системно-селекционной теории обучения, которая предполагает в ситуации обучения генерацию пробных актов и их отбор по критерию достижения требуемого результата.

Также стоит отметить, что у всех специализированных по отношению к актам на второй стороне клетки нейронов в серии циклов на первой стороне, предшествовавшей

поведению на второй стороне, ни в одном из актов не наблюдалось активации, соответствовавшей критерию специфической. То есть вся активность этих нейронов до формирования актов на второй стороне была неспецифической, что соответствует положению системно-селекционной теории о специализации в обучении неспециализированных нейронов. В то же время эти нейроны не были «молчащими» в циклах на первой стороне, что противоречит высказывавшемуся ранее предположению о том, что специализированные нейроны происходят из «молчащих», т.е. не дающих спайковых разрядов, клеток (Shvuytkov V.B., 1986, Горкин А.Г., 1988). Возможное разрешение этого расхождения состоит в том, что нейроны, относимые нами в единую группу специализированных представляют разные группы, и «молчащие» до обучения нейроны становятся специализированными позже, не с первых реализаций актов.

Активность специализированных нейронов в разных формах поведения и реконструкция отношений в структуре индивидуального опыта.

Для решения задачи выявления закономерностей вовлечения нейронов, специализированных относительно актов разных форм поведения, в реализацию других актов той же и других форм поведения животного были проведены эксперименты по регистрации активности нейронов ретроспленальной коры крыс хронически вживленными многоканальными микроэлектродами. В них животные кроме актов ЦИПП выполняли акты других форм поведения, в том числе оборонительного. Из всего репертуара зарегистрированных в экспериментальной ситуации актов животного были выбраны акты, наиболее четко соответствующие доменам «приближения» (approach) и «избегания» (withdrawal) (Alexandrov Y.I. et al., 2007, Александров Ю.И., 2009). У 6 животных было зарегистрирована активность 20 нейронов, для которых специфическими были либо акты пищедобывательного поведения (домен «приближения» - 13 клеток) или пассивно оборонительного поведения (домен «избегания» - 7 нейронов). Предполагавшиеся оппонентные отношения между элементами опыта этих доменов в виде снижения активности специализированных клеток в актах другого домена были действительно обнаружены для части этих нейронов, однако у остальных были выявлены другие варианты активности в актах «чужого» домена. Количественно отношения между элементами опыта определялись на основании статистического анализа активности нейрона при осуществлении неспецифических актов его «родного» домена и актов другого домена. Для выявленных специализированных нейронов проводили попарное сопоставление частот активности в конкретных актах. Количество отношений оценивалась по доле достоверных различий в активности нейронов в парах актов из одного или двух доменов, которая является косвенным показателем числа отношений элементов памяти, которые могут быть выявлены в данном репертуаре поведенческих актов. Для определения количества отношений внутри одного домена был выбран домен циклического пищедобывательного поведения, т.к. мы выделили в нем по критерию этапов формирования довольно много отдельных актов (по 6 на каждой стороне клетки и всего – 12). Для определения количества отношений, которые связывают акты разных доменов, были выбраны пары актов, один из которых принадлежал домену пищедобывательного поведения, а второй – оборонительного, которое в свою очередь было разделено на 3 акта, соответствующих захвату животного рукой и подъему вверх, удержанию его в поднятом положении и акту плавного опускания на пол с выпуском из рук. Нами было получено, что доли различий в парах актов пищедобывательного поведения достоверно выше для выборки нейронов с пищедобывательной специализацией (78%), чем оборонительной (59%, $p < 0.05$ по критерию Фишера). В выборках пар актов из разных доменов наблюдалась противоположная закономерность: доля различий была выше для

нейронов оборонительных специализаций (89%) по сравнению с пищедобывательными (40%, $p < 0.01$ по критерию Фишера).

Таким образом, проведенный анализ на примере домена пищедобывательного поведения показал, что внутри домена опыта конкретного поведения число межкомпонентных отношений может быть достоверно больше, чем между компонентами из разных доменов. А на примере доменов пищедобывательного и оборонительного поведений была выявлена асимметрия в отношениях между компонентами опыта из этих доменов. Полученные нами результаты вместе с данными литературы позволяют сделать вывод о том, что паттерн активности специализированных нейронов демонстрирует отношения компонентов опыта в структуре памяти индивида. Это позволяет по активности совокупности нейронов реконструировать как отдельные отношения элементов опыта, так и части целостной структуры опыта, включающие несколько ее доменов.

Вовлечение популяции нейронов слуховой коры в исполнение инструментальных задач с разным значением звуков.

Для выявления закономерностей вовлечения нейронов первичной слуховой коры в инструментальное поведение была проведена серия экспериментов в лаборатории нейробиологии приматов в Лейбниц институте нейробиологии г. Магдебурга. Были применены разные варианты поэтапного состава поведения (из компонентов в виде звуковой стимуляции (З), выполнения манипуляции со стержнем (Д) и получения порции воды (В)), приводящего к получению порции воды или жидкой фруктовой смеси.

Пассивные задачи сочетания звуков с подачей воды были изучены в 97 группах клеток, которые были зафиксированы в 25 сессиях (65 групп нейронов в 17 сессиях у обезьяны We и 32 группы клеток в 8 сессиях у обезьяны Ва). Результаты представлены как медиана частоты импульсации популяции клеток, которые были получены от всех групп нейронов после нормализации перистимульных гистограмм отдельных групп нейронов (Рисунок 12).

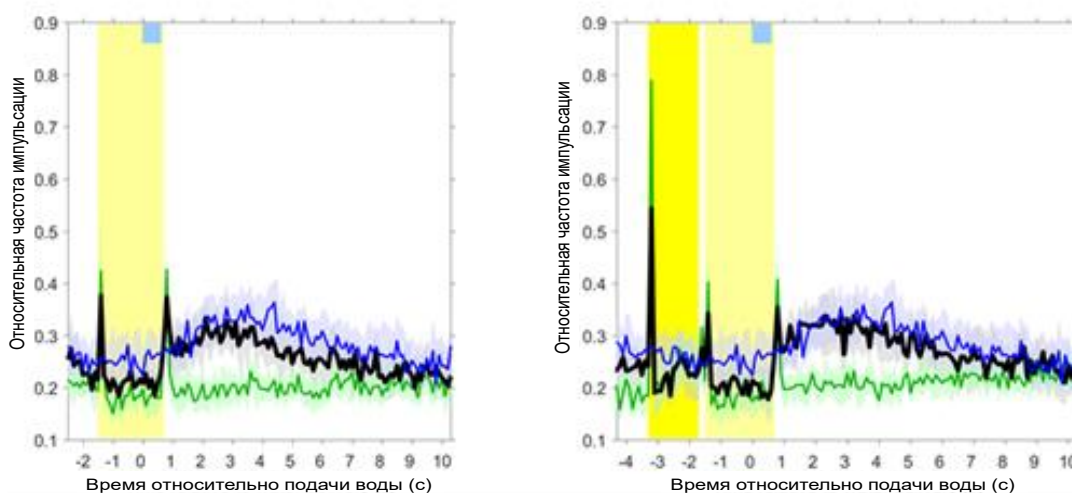


Рисунок 12. Частота импульсации популяции клеток у инструментально обученных обезьян в трех пассивных задачах. Усредненные данные по 97 группам нейронов. Желтым фоном отмечено время предъявления звуков. Для каждой группы частота нормирована относительно максимального значения. Заштрихованные области отражают доверительный интервал медианы для каждой кривой. Зеленая кривая показывает З-задачу, синяя кривая показывает В-задачу, а черная кривая показывает ЗВ-задачу, для проб с одним тоном (левая часть) и для проб с шумом и тоном (правая часть).

Из представленного рисунка видно, что суммарная активность популяции нейронов первичной слуховой коры выше при ожидании и получении воды, чем в течение периода звуковой стимуляции (кроме фронтов включения и выключения звука). Этот же феномен наблюдался в инструментальных задачах, требовавших манипуляций со стержнем, как видно из следующего рисунка 13.

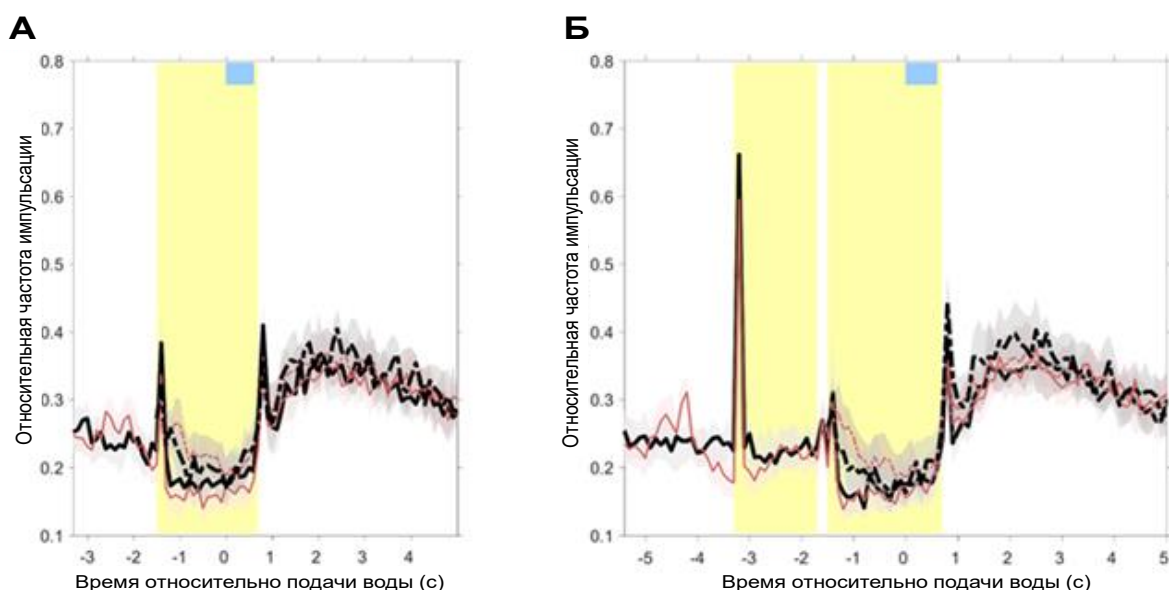


Рисунок 13. Показатели импульсации популяции клеток в одной пассивной и трех инструментальных задачах у инструментально обученных обезьян. Данные от 180 групп нейронов. Черная сплошная кривая показывает ЗВ-задачу; черная пунктирная кривая показывает ЗДВ-задачу; красная сплошная кривая показывает ДЗВ-задачу; красная штриховая кривая показывает ДЗДВ-задачу. Пробы с одним тоном (часть А) и пробы с шумом и тоном (часть Б).

При усреднении активности популяции слуховых нейронов от момента захвата стержня были выявлены повышения импульсации в моменты хватания и отпускания стержня. На рисунке 13 пример такой активации отчетливо виден в задаче ДЗВ на части Б до начала подачи звуков.

Отмеченная связь активности нейронов слуховой коры с отдельными параметрами и исполнением поведенческой задачи, а также с субъективным содержанием звукового восприятия на наш взгляд отражает включенность их активности в целостные функциональные системы поведенческого взаимодействия индивида со средой. В связи с этим можно предположить, что в популяционной активности нейронов слуховой коры в поведении можно выделить факторы субъективного взаимодействия со средой, такие как валентность конкретного поведенческого акта, его включенность в конкретную последовательность актов и др., аналогично продемонстрированным для популяции нейронов лимбических областей (McKenzie S. et al., 2014, 2016).

Формирование истинно долговременной моносинаптической потенциации вызванных электростимуляцией ВП на синапсах субикуло-цингулярного тракта у взрослых крыс.

Следующая часть работы была посвящена выяснению возможных синаптических механизмов формирования нейронных специализаций относительно поведенческих актов. Для этого было проведено исследование возможности и закономерностей формирования долговременной потенциации глутаматовых синапсов на нейронах ретроспленальной коры

крыс в условиях свободного поведения, в которых и происходит научение новому опыту поведения. В первой серии экспериментов, проведенной на 32 крысах при свободном поведении, были зарегистрированы вызванные потенциалы (ВП) в цингулярной коре на стимуляцию СЦТ до и после тетанического раздражения этого тракта. Форма ВП на тестовую стимуляцию представлена на рисунке 14 и была аналогичной ранее зарегистрированной в работах Т. Хедберга и П. Стэнтона (1995) в экспериментах *in vivo* и *in vitro* в глубоких слоях цингулярной коры. В результате тетанизации ответ в виде крутизны переднего фронта ВП возростал, что показано на том же рисунке.

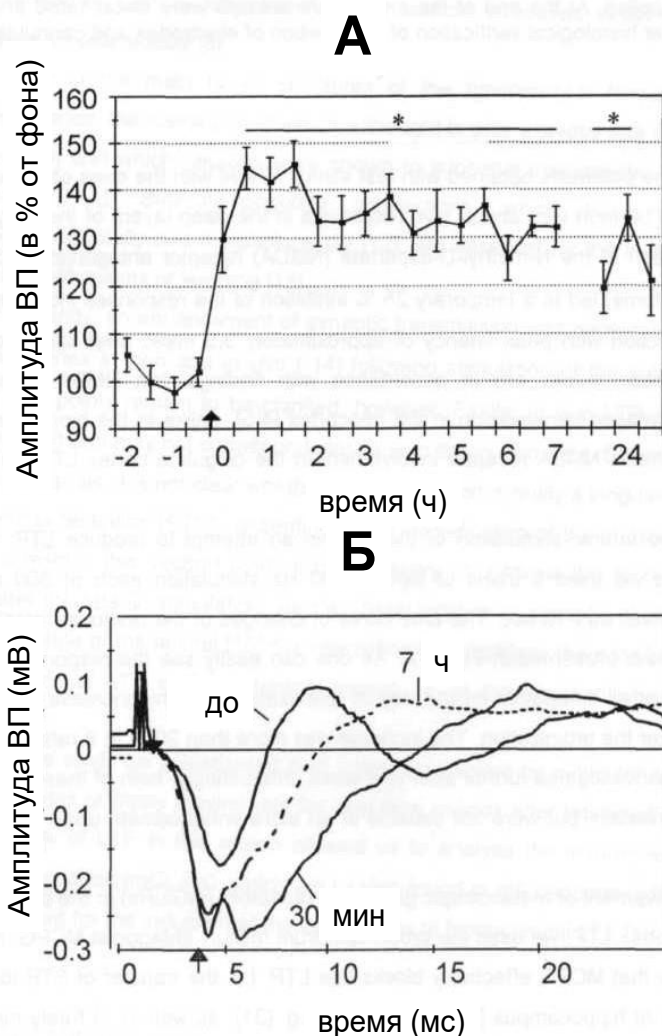


Рисунок 14. А. Динамика протекания долговременной потенциации после тетанического раздражения волокон субикуло-цингулярного тракта. Момент нанесения тетанического раздражения показан стрелкой. Все значения даны как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Различие между фоновыми и посттетаническими значениями по критерию Вилкоксона (* - $P < 0.01$) показано горизонтальной чертой над графиком. Б. Формы вызванных потенциалов на тестовую стимуляцию в разные моменты времени по отношению к моменту нанесения тетанического раздражения. Каждая кривая является усредненной по 9 ответам в одном блоке тестовой стимуляции. Нулю соответствует момент начала электростимуляции. Амплитуда бралась как разница между двумя моментами, обозначенными стрелками.

У свободно подвижных крыс в РК нами была обнаружена потенцияция глутаматовых синапсов, которая длилась более 24 ч (рисунок 14), и поэтому может считаться истинной долговременной потенцией, проходящей в своем развитии все известные фазы (Reumann K.G., Staak S., 1994).

У 29 других крыс были зарегистрированы эффекты внутрижелудочкового введения блокаторов разных рецепторов глутаматных синапсов. Инъекции блокаторов NMDA-рецепторов (AP-5) привели к достоверному ($p < 0.05$ по критерию Вилкоксона) снижению амплитуды ответов на тестовые стимулы (около 20%) через 15 - 30 мин после аппликации, в то время как инъекция блокатора AMPA-рецепторов (CNQX) практически не повлияла на такие ответы (рисунок 15).

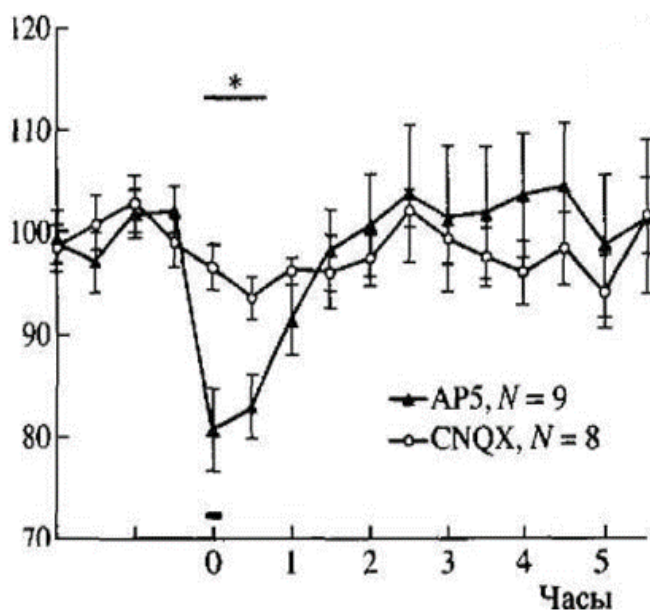


Рисунок 15. Влияние аппликации блокаторов глутаматовых рецепторов на ВП на тестовые раздражения. Интервал, на котором крутизна нарастания ВП после аппликации AP5 была достоверно меньше исходного уровня и ВП после аппликации CNQX, отмечен чертой и звездочкой (сравнение по критерию Вилкоксона при $p < 0.05$). Время аппликации блокаторов отмечено чертой над шкалой абсцисс. По оси ординат — крутизна нарастания ВП в процентах к исходному уровню, по оси абсцисс — время, ч. Число крыс обозначено, как N.

Эти результаты соответствуют данным об участии NMDA-рецепторов в обеспечении синаптической передачи в неокортексе (Aroniadou V., Teyler T., 1991, Artola A., Singer W., 1990). Учитывая крайне незначительный вклад NMDA-рецепторов в обычную синаптическую передачу в гиппокампе (около 5% ВП), наши данные свидетельствуют о различии роли AMPA- и NMDA-рецепторов в функционировании глутаматовых синапсов в структурах новой коры по сравнению с гиппокампом. В связи с таким характером влияния на тестовые ответы, мы не предприняли тетанизации волокон СЦТ под действием блокатора AP-5 для исследования влияния блокады NMDA-рецепторов на индукцию долговременной потенциации. Впоследствии другие авторы, несмотря на такое же изменение амплитуды ответа в результате аппликации AP-5, провели тетанизацию волокон субикуло-цингулярного тракта с параметрами близкими к использовавшимся нами (Hedberg T.G., Stanton P.K., 1996). Они зарегистрировали блокаду индукции долговременной потенциации на фоне действия блокатора NMDA-рецепторов.

Свойство продемонстрированной потенциации индуцироваться при тетанизации животных в условиях свободного поведения без дополнительных фармакологических воздействий отличает ее от условий потенциации в большинстве корковых областей, которые дифференцируются на ранних стадиях онтогенеза, например сенсорных или моторных. Также в отличие от этих областей, в которых нейроны имеют преимущественно AMPA-рецепторы в возбуждающих глутаматовых синапсах, в цингулярной коре в глутаматовых синапсах присутствуют преимущественно NMDA-рецепторы, что видно по влиянию на амплитуды тестовых ответов аппликации блокаторов этих типов рецепторов. Такая особенность цингулярной коры объединяет ее с префронтальной корой и на наш взгляд связана с тем, что нейроны этих областей специализируются относительно поведенческих актов, формируемых у взрослых индивидов. В связи с этим в многочисленных исследованиях была показана связь активности нейронов этих областей с этапами поведенческих задач в экспериментальных ситуациях. В наших исследованиях количества нейронов, специализированных относительно актов экспериментально сформированного циклического пищедобывательного поведения (ЦИПП), в разных областях коры кроликов (Шевченко Д.Г. и др., 1986) было показано, что в цингулярной коре доля таких нейронов существенно больше, чем в других исследованных областях.

Сублетальная общая ишемия мозга приводит к отставленной клеточной гибели и изменению пластических свойств сохранившихся нейронов.

Для решения задачи выяснения, какие изменения синаптической пластичности нейронов сопровождают массовую гибель нейронов при ишемической патологии, нами была проведена серия экспериментов на крысах с регистрацией электрически вызванной активности нейронов гиппокампальной формации до и после сублетального ишемического воздействия. Эта работа была проведена в отделе нейрофизиологии института нейробиологии г. Магдебурга.

У крыс с электродами, расположенными в зубчатой фасции и латеральном перфорантном пути, прекращение кровоснабжения мозга в результате пережима обеих каротидных артерий длительностью 12 минут, сочетанное с гипобарическими условиями ведет к достоверному снижению плотности пирамидных клеток в поле СА1 гиппокампа крыс. Плотность живых клеток определяли путем визуального анализа окрашенных толуидином синим и фуксиновой кислотой 20 мкм срезов гиппокампа экспериментальных крыс. Она дана на рисунке 16 в виде числа живых клеток на 500 мкм протяженности поля СА1 (дано как среднее значение $\pm$ стандартная ошибка измерения): контроль: 116.8 ± 12.25 ; ишемия: 35.3 ± 5.9 ($p < 0.001$, по U-критерию Манна-Уитни).

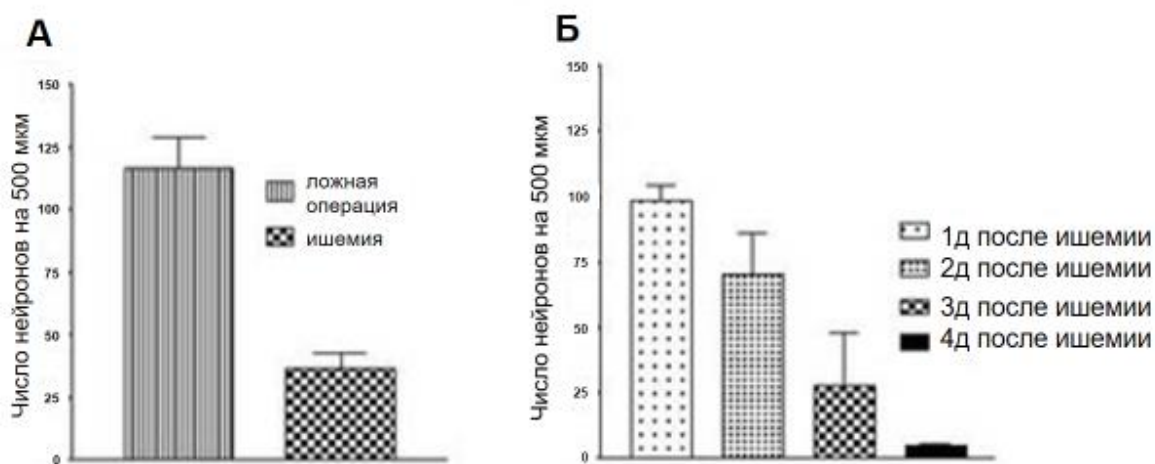


Рисунок 16. Динамика клеточной гибели после сублетальной общей ишемии мозга крыс. А – количество живых клеток в поле СА1 гиппокампа у контрольных животных (левый столбик) и через 7 дней после ишемии (правый столбик), Б – развитие клеточной гибели в первые дни после ишемии – число живых клеток у крыс, забитых через 1, 2, 3 и 5 дней после ишемии. Значения даны как среднее и стандартное отклонение.

У животных с регистрирующими электродами, вживленными в поле СА1, и стимулирующими в зоне коллатералей Шаффера в поле СА3, картина клеточной гибели на 7-й день после 12-минутного перекрытия артерий была более разнообразной. Животные, у которых мы регистрировали динамику изменения ответов поля СА1 на электростимуляцию, по результатам последующего подсчета нейронов, выживших к 7-му дню после операции в гиппокампе на стороне, где располагались электроды, разбились на 3 группы. В первую вошли животные контрольной группы. На срезах мозга этих крыс с помощью окраски толуидином синим и фуксиновой кислотой не удавалось выявить деградирующие или мертвые клетки, для которых характерно изменение формы или темная окраска. Плотность пирамид в поле СА1 для этой группы составляла 100.3 ± 17.1 ; $n=6$. Вторую группу составили животные, у которых выявлялась очевидная клеточная гибель в поле СА1, но в то же время оставалось довольно

много живых клеток. У животных этой группы на срезах поля СА1 участки с почти полной клеточной гибелью чередовались с участками слабо измененного слоя пирамид. Мы ее назвали группой с частичной клеточной гибелью. Средняя плотность выживших клеток в этой группе составляла 82.4 ± 24.7 нейрона на 500 мкм протяженности поля СА1; $n = 11$. В третью группу были включены животные с локализованной в поле СА1 практически полной клеточной гибелью – средняя плотность составила 7.2 ± 7.1 ; $n = 7$.

В поле СА1 мы получили зависимости вызванных ответов от силы тока стимуляции коллатералей Шаффера в поле СА3 до, на 2-й и на 7-й дни после проведения операции по ишемии мозга или ее имитации у 24 крыс. В соответствии с подсчитанной клеточной гибелью все крысы были разделены на 3 группы (см. выше). Усредненные зависимости крутизны нарастания переднего фронта ВП от силы тока стимуляции в разные дни до и после общей ишемии мозга для группы крыс без признаков клеточной гибели в поле СА1 правого гиппокампа представлены на рисунке 17, А. Такие же зависимости для группы животных с частичной клеточной гибелью представлены на части Б этого рисунка, а данные по группе животных с «полной» клеточной гибелью в поле СА1 представлены на части В.

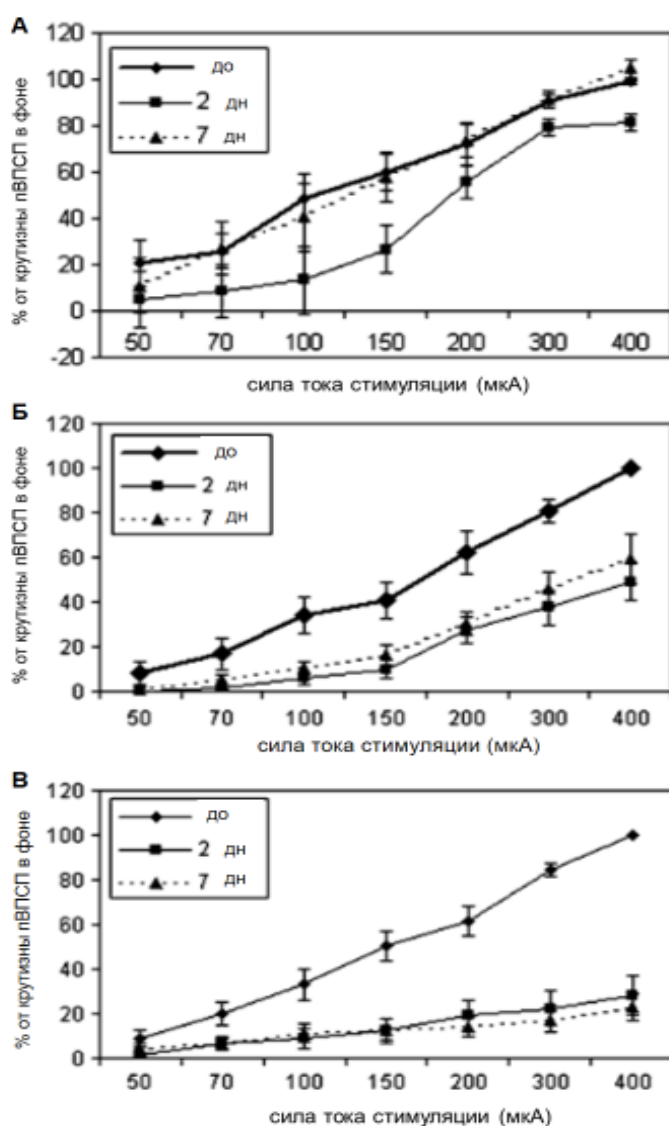


Рисунок 17. Зависимости крутизны ВП от тока стимуляции в разных группах животных до и после ишемического воздействия. Даны в виде процентов от крутизны ВП при токе стимуляции в 400 мкА до ишемической операции. А – контрольная группа, перенесшая имитацию ишемической операции. Б – группа с частичной клеточной гибелью на 7-й день после ишемии. В – группа с практически полной клеточной гибелью после ишемии. Каждое значение кривых дано как среднее и стандартное отклонение.

В отличие от группы без выраженной клеточной гибели в двух оставшихся, где наблюдалась выраженная клеточная гибель, параметры ответов на электростимуляцию не изменились на 7-й день по сравнению со 2-м днем после ишемического воздействия. В то же

время если у группы с частичной клеточной гибелью наметилась тенденция к восстановлению ответов на 7-й день в сравнении со 2-м, то в группе с «полной» нейронной гибелью на 7-й день была тенденция к еще более сильному подавлению ответов.

После ишемического воздействия в зубчатой фасции было зарегистрировано быстрое и заметное снижение вызванных электростимуляцией латерального перфорантного пути ответов в виде популяционного спайка. Уже на первый день после 12 минутного прекращения кровоснабжения головного мозга амплитуды вызываемых электростимуляцией популяционных спайков были достоверно ниже дооперационного уровня. Несмотря на то, что фоновые значения популяционных спайков в ответ на электростимуляцию на 10-й день после ишемии были значительно снижены, нам удалось инициировать долговременную потенциацию в зубчатой фасции. Вызванное тетаническим раздражением увеличение амплитуды популяционного спайка в ответ на тестовую стимуляцию имело динамику во времени сходную с динамикой потенциации, зарегистрированной у крыс в доишемическом состоянии (т.е. потенциации длилась несколько часов и сходила на нет на следующий день). Формы динамики ответов после тетанической стимуляции контрольных и перенесших ишемическое воздействие крыс приведены на следующем рисунке 18.

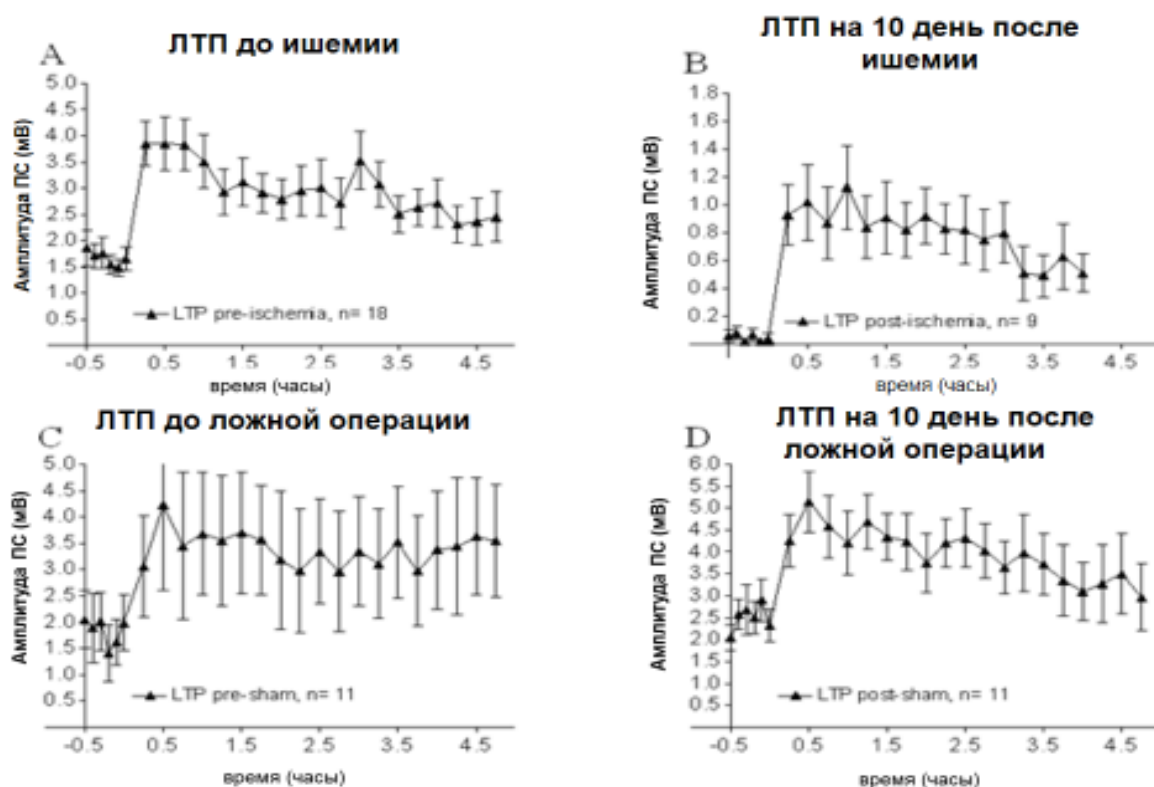


Рисунок 18. Кривые динамики абсолютных значений вызванных тестовой стимуляцией популяционных спайков гранулярных клеток зубчатой формации после тетанической стимуляции в группах контрольных и перенесших ишемию животных за 1 день до операции и на 10-й день после операции. Ишемическая группа: А – динамика популяционного спайка за 1 день до ишемической операции. Б – то же, но на 10-й день после ишемии. Контрольная группа: В – динамика популяционного спайка за 1 день до имитации ишемической операции. Г – то же на 10-й день после имитации ишемической операции. Нулевому значению времени соответствует момент нанесения тетанического раздражения. Все значения даны как среднее $\pm$ стандартная ошибка измерения.

В описанных выше сериях экспериментов мы исследовали закономерности вызванной ишемией мозга клеточной гибели и изменения пластических свойств нейронов структур, в которых наблюдается клеточная гибель, а также связанных с ними структур, где такой гибели не наблюдалось. В результате глобальной сублетальной ишемии мозга выраженная клеточная гибель наблюдается в ряде мозговых структур, к которым относятся разные отделы гиппокампа и некоторые области новой коры, одной из которых является цингулярная кора. Массовая гибель нейронов цингулярной коры в результате ишемического воздействия происходит путем апоптоза (Yue H. et al., 1997), который может быть одной из составляющих системогенеза (Шерстнев В.В. и др., 2010). Вызванная ишемическим воздействием гибель нейронов вызывает нарушения структуры связей между разными отделами гиппокампальной формации. На примере сохранившимися интактными, но потерявшими часть проекционных связей нейронов зубчатой фации видно, что нарушения в связях между отделами гиппокампа ведут к серьезному изменению пластических свойств выживших нейронов. Их способность к потенциации популяционного ответа на электростимуляцию существенно возрастает.

С точки зрения участия таких процессов в процессах нейронной специализации и фиксации в популяционной активности нейронов структуры индивидуального опыта полученные результаты могут свидетельствовать в пользу представления об участии процессов синаптической пластичности в формировании структуры мозга, которая создает первичный репертуар нейронов (Edelman G.M., 1987). Полученные нами в серии экспериментов с сублетальной ишемией мозга крыс результаты позволяют сделать вывод о том, что нарушение структуры мозга при патологии запускает повышение пластичности оставшихся интактными нейронов структур, связанных с пораженной областью. И соответственно эти нейроны вступают на определенный этап системогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в наших исследованиях результаты вместе с данными литературы позволяют предположить следующую схему фиксации опыта инструментального взаимодействия взрослого индивида с окружающей средой на субстрате головного мозга:

На системном уровне, включающем как мозг, так и все тело и предполагающем описание в терминах функциональных систем поведенческих актов разного фило- и онтогенетического возраста (Швырков В.Б., 1995).

В ситуации наличия выраженной потребности (например, в пище) и невозможности ее удовлетворения за счет реализации прежде результативных поведенческих актов возникает рассогласование (Александров Ю.И., 2005, 2012). Это рассогласование приводит к общей активации мозга в областях коры, которые имеют резерв недифференцированных нейронов. За счет такой активации преодолеваются некоторые запреты на комбинации ранее сформированных элементов индивидуального опыта и происходит порождение пробных поведенческих актов. В первую очередь формируются пробы, близкие по системному составу к прежде эффективным в данной среде актам. При отсутствии достижения требуемых результатов происходит расширение комбинирования элементов прошлого опыта в порождении новых проб. В случае достижения желаемого приспособительного результата происходят попытки повтора приведшей к успеху комбинации. В первую очередь для этого индивид выделяет объект среды, взаимодействие с которым привело к получению результата. На этом этапе результат достигается не во всех пробах, может быть повторение неудачных комбинаций. После нескольких раз достижения успеха происходит скачкообразное повышение доли успешных проб, которая далеко не достигает 100%. На этом этапе можно говорить о формировании интеграции телесных, включая нервные, элементов для новой функциональной системы поведенческого акта. Однако, в случае прекращения повтора успешных актов из-за изменений в среде или потери мотивации после

длительного перерыва данная система может быть утеряна и соответствующую ей интеграцию телесных элементов надо будет создавать заново в виде проб комбинаций элементов прошлого опыта. Если обучение прерывается или прекращается на данном этапе или раньше, то нового элемента опыта в индивидуальной памяти не образуется, т.е. не происходит научение новому поведенческому акту.

После неоднократного повторения успешной реализации такой системы она фиксируется на субстрате головного мозга в виде модели, что приводит к практически 100% повторению успешного взаимодействия со средой при наличии достаточного уровня мотивации. После формирования такой модели даже через длительный перерыв при попадании в эту или сходную среду и при наличии достаточного уровня мотивации этот элемент опыта будет воспроизведен с высокой вероятностью (существенно выше, чем просто повтор при случайном переборе). На этом этапе можно утверждать, что индивид научился достигать требуемого результата в соответствующей среде доступным в ней способом. Появившаяся в процессе научения новая функциональная система поведенческого акта становится постоянным элементом опыта и встраивается в существующую целостную структуру индивидуального опыта за счет установления определенных отношений с прежде существовавшими в нем элементами. Такая перестройка отношений описывается термином приспособительная реконсолидация (Александров Ю.И., 2005). Эти отношения и приводят к реализации данной системы при попадании индивида в эту среду при наличии соответствующей потребности. После фиксации системы в качестве постоянного элемента опыта повторение успешных (и неуспешных) реализаций данной системы поведенческого акта меняет отношения между этой системой и другими системами опыта при сохранении данной системы в индивидуальном опыте на протяжении всей жизни индивида, по крайней мере, при отсутствии драматических патологических изменений в структуре головного мозга.

На **уровне спайковой активности** отдельного коркового **нейрона**. В процессы фиксации в активности головного мозга приобретаемого в обучении нового поведения в той или иной мере включается множество нейронов разной морфологической принадлежности. К моменту начала научения в коре головного мозга существует большая группа нейронов, специализированных относительно ранее сформированных поведенческих актов, а также большая группа нейронов «резерва», метаболизм которых согласован с окружающими клетками (после формирования структуры мозга в раннем онтогенезе) и который можно классифицировать, как нейроны первичного репертуара по Эделману (Edelman G.M., 1987). В рамках системно-эволюционного подхода такие нейроны носят название «преспециализированных» (Александров Ю.И., 2005, 2011). Особый интерес имеет рассмотреть предполагаемую модель формирования нейронной специализации относительно приобретаемого акта и реорганизации связей этого нейрона с другими клетками, специализированными относительно других поведенческих актов.

На начальном этапе при наличии рассогласования между условиями среды и прежним опытом достижения требуемого результата происходит вовлечение множества корковых нейронов в поисковое поведение. При этом повышают свою активность как клетки, специализированные относительно бывших ранее результативных актов, так и неспециализированные нейроны «резерва». Можно предположить, что это происходит как за счет повышения уровня активности активирующих систем мозга, так и за счет подавления локальных тормозных процессов. Эта повышенная активность приводит к генерации новых комбинаций компонентов прошлого опыта и соответственно пробных актов взаимодействия с разнообразными объектами среды. При отсутствии достижения требуемого результата процесс генерации новых проб продолжается при сохранении повышенного уровня спайковой активности нейронов. В какой-то момент в последовательности таких проб достигается требуемый результат. Достижение результата приводит к попыткам повторить оказавшееся результативным взаимодействие. Можно предположить, что на уровне целого нейрона действует правило, сопоставимое с принципом Хебба для синапса. То есть, если

нейрон активировался при достижении результата, он будет сохранять повышенную активность. Можно предположить, что это обеспечивается процессами синаптической пластичности. Для специализированного нейрона относительно элемента прошлого опыта это будет соответствовать повышенной актуализации или реализации соответствующей функциональной системы. А для неспециализированного – вовлечение во вновь формируемую интеграцию новой системы поведенческого акта. В последовательном ряду повторений успешных реализаций нового поведенческого акта специфические активации нейронов элементов прошлого опыта, вошедшего в успешную комбинацию, будет повторно воспроизводиться, а активность неспециализированных нейронов, вошедших в новую интеграцию, будет возрастать и у них на некотором этапе сформируется специфическая активация. Если рассматривать эти процессы на уровне конкретного нейрона, проходящего процесс специализации, то на этапе рассогласования при поисковом поведении он активируется при разнообразных состояниях мозга и, соответственно, состояниях связанных с ним синаптическими связями нейронов. По мере повторения успешных реализаций такой нейрон начинает дифференцировать состояния мозга через состояния связанных с ним нейронов на две группы – все состояния сопровождающие разнообразные поведенческие акты за исключением специфического (в том числе и поисковые пробы) и состояния при реализации успешного специфического поведенческого акта. В результате завершения процесса специализации связи этого нейрона с другими клетками модифицируются в соответствии с этой дифференциацией и сильно снижают свою пластичность. Это, видимо, происходит за счет перестройки структуры нейрона, появления новых синапсов, замены части рецепторов в задействованных синапсах и, возможно, за счет удаления части незадействованных синапсов. Таким образом, формируется структура дифференцированной нервной клетки. Уже прошедшая дифференциацию клетка будет вовлекаться в новые ситуации обучения только при реализациях в рамках поискового поведения того поведенческого акта, относительно которого нейрон специализирован. При реализации других актов ее активность будет существенно снижена. Предлагаемая картина перестроек нейронной активности, на мой взгляд, не противоречит относительно недавно полученным данным о динамике мембранного потенциала при внутриклеточной регистрации пирамидных клеток поля CA1 гиппокампа при обследовании новой среды (Epszhtein J. et al., 2011). Надо только учитывать, что специфичность в виде «плейс полей» нейронов «места» гиппокампа не совсем соответствует нашему критерию поведенческой специализации. Кроме того, судя по тому, что активация в зоне «плейс поля» проявляется при первом же попадании животного в это место она скорее может быть сопоставлена не с новыми поведенческими актами, а с реализацией каких-то «прасистем» индивидуального опыта.

Также можно предположить, что устраняются синапсы, которые не были активны во время протекания процесса специализации, а те синапсы, которые были активны, но не во время реализации специфического акта, в этом процессе модифицировались для фиксации отношений систем специфического акта и других систем, представленных нейронами, проецирующимися на данную клетку. Последняя модификация возможно ограничивается пластическими перестройками без замены рецепторного аппарата синапса.

ВЫВОДЫ:

1. Поведенческая специализация нейрона является стабильной, содержательной характеристикой связи его спайковой активности с поведением и поэтому можно объединять в одну группу для анализа данные по активности разных специализированных нейронов, зарегистрированных в одном и том же поведении в разные моменты времени и у разных индивидов.

2. Отношения элементов индивидуального опыта фиксируются в «неспецифической» активности специализированных нейронов в виде определенного закономерного паттерна этой активности в других поведенческих актах.

3. В сессии формирования нового поведенческого акта специфические активации ряда специализирующихся относительно этого акта нейронов наблюдаются с первых реализаций данного акта. В аналогичном поведении на первой стороне экспериментальной клетки такие нейроны демонстрировали мало структурированную активность.

4. Нейроны одной специализации могут иметь разный паттерн активности в отличных от специфического поведенческих актах, что позволяет говорить о различных проекциях структуры индивидуального опыта на эти нейроны. У клеток с невысоким соотношением частот специфической активации к активности в остальном поведении активации в специфическом акте возникают с первых его реализаций.

5. В качестве предшественников специализирующихся в научении нейронов выступают нейроны, активные в предшествующем пищедобывательном поведении, и у этих нейронов активации соответствующие специфическим появляются с первых реализаций приобретаемых актов. Однако, «молчащие» нейроны также могут становиться специализированными, но не с первых реализаций формируемых поведенческих актов.

6. Паттерн активности специализированных нейронов вне времени реализации специфического для них акта связан с такими факторами, как сходство движений и целей осуществляемого акта со специфическим, а также логической структурой поведенческой задачи и историей формирования поведения, в частности – последовательностью этапов научения отдельным частям задачи.

7. Связь активности нейронов слуховой коры с отдельными параметрами и исполнением поведенческой задачи, а также с субъективным содержанием звукового восприятия отражает включенность их активности в целостные функциональные системы поведенческого взаимодействия индивида со средой.

8. Области коры, в которых в обучении происходит массовое формирование поведенческих специализаций нейронов, обладают свойством формирования индуцируемой долговременной потенциации глутаматовых синапсов без применения дополнительных фармакологических воздействий.

9. Нарушение структуры мозга и гибель нейронов в результате ишемического поражения запускает повышение пластичности оставшихся интактными нейронов, связанных с пораженной областью.

СПИСОК НАУЧНЫХ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ В ЖУРНАЛАХ SCOPUS, WOS, RSCI, А ТАКЖЕ В ИЗДАНИЯХ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ДЛЯ ЗАЩИТЫ В ДИССЕРТАЦИОННОМ СОВЕТЕ МГУ, ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ НЕЙРОБИОЛОГИЯ.

1. Горкин А.Г., Шевченко Д.Г. Стабильность поведенческой специализации нейронов. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 1990 - Т. 40. - № 2. - С. 291-300. (SJRI999= 0,116, Scopus, WoS) (перевод: Gorkin A.G., Shevchenko D.G. The stability of units behavioral specialization. // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 1991. – V. 21. – N. 3 – P. 222-229 (SJRI999= 0,119, Scopus)).
2. Горкин А.Г., Шевченко Д.Г. Отражение структуры памяти в активности системоспецифичных нейронов. // Психологический журнал. 1991. Т. 12. № 2. С. 60-69 (SJRI999= 0,103, WoS) .
3. Горкин А.Г., Шевченко Д.Г. Отражение истории обучения в активности нейронов лимбической коры кролика. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова. – 1993. - Т. 43. - № 1. - С. 172-175. (SJRI999= 0,116, Scopus, WoS).
4. Горкин А.Г., Шевченко Д.Г. Различия в активности нейронов лимбической коры кроликов при разных стратегиях обучения. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова. – 1995. - Т. 45. - № 1. - С. 90-100. (SJRI999= 0,116, Scopus, WoS) (перевод: Gorkin A.G., Shevchenko D.G. Distinctions in the neuronal activity of the rabbit limbic cortex

- under different training strategies. // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 1996. – V. 26. – N. 2. – P. 103-112 (SJR1999= 0,119, Scopus)).
5. Gorkin A.G., Alexandrov Yu.I., Reymann K.G. LTP in cingulate cortex of freely moving rats: duration and mGluR independence. // *Neuroscience Research Communications*. – 1997. – V. 21. – N. 2. – P. 119-124. (SJR1999= 0,419, Scopus, WoS).
 6. Александров Ю.И., Греченко Т.Н., Гаврилов В.В., Горкин А.Г., Шевченко Д.Г., Гринченко Ю.В., Александров И.О., Максимова Н.Е., Безденежных Б.Н., Бодунов М.В. Формирование и реализация индивидуального опыта. // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. – 1997. – Т. 47. – № 2. – С. 243-260. (SJR1999= 0,116, Scopus, WoS) (перевод: Alexandrov Yu.I., Grechenko T.N., Gavrilov V.V., Gorkin A.G., Shevchenko D.G., Grinchenko Yu.V., Alexandrov I.O., Maksimova N.E., Bezdenezhnykh B.N., Bodunov M.V. Formation and realization of individual experience. // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 1997. – V. 4. – N. 4. – P. 441-454 (SJR1999= 0,119, Scopus)).
 7. Александров И.О., Максимова Н.Е., Горкин А.Г., Шевченко Д.Г., Тихомирова И.В., Филипова Е.В., Никитин Ю.Б. Комплексное исследование структуры индивидуального знания. // *Психологический журнал*. – 1999. – Т. 20. – № 1. – С. 49-69. (SJR= 0,103, Scopus, WoS).
 8. Александров Ю.И., Шевченко Д.Г., Горкин А.Г., Гринченко Ю.В. Динамика системной организации поведения в его последовательных реализациях. // *Психологический журнал*. – 1999. – Т. 20. – № 2. – С. 82-89. (SJR= 0,103, Scopus, WoS).
 9. Горкин А.Г., Рейманн К., Александров Ю.И. Долговременная потенция и вызванные спайковые ответы в цингулярной коре свободноподвижных крыс. // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. – 2002. – Т. 52. – № 6. – С. 675-685. (SJR= 0,105, Scopus, WoS) (перевод: Gorkin A.G., Reymann K.G., Alexandrov Yu.I. Long-term potentiation and evoked spike responses in the cingulate cortex of freely mobile rats. // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2003. – V. 33. – N. 8. – P. 763-772 (SJR= 0,163, Scopus)).
 10. Henrich-Noack P., Gorkin A.G., Krautwald K., Pforte C., Schroder U.H., Reymann K.G. Tetanus-induced re-activation of evoked spiking in the post-ischemic dentate gyrus. // *Neuroscience*. – 2005. – V. 133. – N. 2. – P. 571-581. (SJR= 1,965, Scopus, WoS).
 11. Henrich-Noack P., Gorkin A.G., Reymann K.G. Predictive value of changes in electroencephalogram and excitatory postsynaptic field potential for CA1 damage after global ischaemia in rats. // *Experimental Brain Research*. – 2007. – V. 181. – N. 1. – P. 79-86. (SJR= 1,268, Scopus, WoS).
 12. Горкин А.Г. Параметры оптимальной фильтрации сигнала при тетродной регистрации нейронной активности. // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. – 2011. – Т. 61. – № 5. – С. 534-544. (SJR=0.151, IF= 0,3, Scopus).
 13. Selezneva, E., Gorkin, A., Mylius, J., Scheich, H., Brosch, M., Noesselt T. Reaction times reflect subjective auditory perception of tone sequences in macaque monkeys. // *Hearing Research*. – 2012. – V. 294. – № 1-2. – P. 133-142. (SJR=1.658, IF= 4,9, Scopus, WoS).
 14. Александров Ю.И., Горкин А.Г., Созинов А.А., Сварник О.Е., Кузина Е.А., Гаврилов В.В. Консолидация и реконсолидация памяти: психофизиологический анализ. // *Вопросы психологии*. – 2015. – № 3. – С. 133-144. (SJR=0.161, IF= 0,1, Scopus, WoS).
 15. Кузина Е.А., Горкин А.Г., Александров Ю.И. Активность нейронов ретроспленальной коры крыс на ранних и поздних этапах консолидации памяти. // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. – 2015. – Т. 65. – № 2. – С. 248-253. (SJR=0.133, IF= 0,4, Scopus, WoS) (перевод: Kuzina, E.A., Gorkin, A.G., Aleksandrov, Y.I. Neuron Activity in the Retrosplenial Cortex of the Rat at the Early and Late Stages of Memory Consolidation. //

- Neuroscience and Behavioral Physiology. - 2016. – V. 46. – N. 7. - P. 789-793. (SJR=0.122, IF= 0,2, Scopus)).
16. Mylius J., Huang Y., Brosch M., Happel M.F.K., Gorkin A.G., Scheich H. Fast transmission from the dopaminergic ventral midbrain to the sensory cortex of awake primates. // Brain Structure and Function. - 2015. - V. 220. - № 6. - P. 3273-3294. (SJR=2.231, IF= 6,4, Scopus, WoS).
 17. Горкин А.Г., Кузина Е.А., Ивлиева Н.П., Соловьева О.А., Александров Ю.И. Паттерны активности нейронов ретроспленальной области коры в инструментальном пищедобывательном поведении у крыс разного возраста. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. - 2017. Т. 67. - № 3. - С. 334-340. (SJR=0.166, IF= 0,4, Scopus, WoS) (перевод: Gorkin, A.G., Kuzina, E.A., Ivlieva, N.P., Solov'eva, O.A., Aleksandrov, Y.I. Activity Patterns in Neurons in the Retrosplenial Area of the Cortex in Operant Food-Procuring Behavior in Rats of Different Ages. // Neuroscience and Behavioral Physiology. - 2018. – V. 48. – N. 8. – P. 1014-1018. (SJR=0.139, IF= 0,3, Scopus)).
 18. Alexandrov, Y.I., Sozinov, A.A., Svarnik, O.E., Gorkin A.G., Kuzina, E.A., Gavrilov, V.V. Neuronal bases of systemic organization of behavior. // Advances in Neurobiology. - 2018. - V. 21. - P. 1-33. (SJR=0.69, IF= 3,0, Scopus, WoS).
 19. Knyazeva S., Selezneva E., Gorkin A., Aggelopoulos N.C., Brosch M. Neuronal correlates of auditory streaming in monkey auditory cortex for tone sequences without spectral differences. // Frontiers in Integrative Neuroscience. - 2018. - V. 12. - Art. 4. P. 1-14. (SJR=1.541, IF= 5,1, Scopus, WoS).
 20. Selezneva, E., Gorkin, A., Budinger, E., Brosch, M. Neuronal correlates of auditory streaming in the auditory cortex of behaving monkeys. // European Journal of Neuroscience. - 2018. – V.48. – N. 10. - P. 3234-3245. (SJR=1.501, IF = 5,1, Scopus, WoS).
 21. Knyazeva, S., Selezneva, E., Gorkin, A., Ohl, F.W., Brosch, M. Representation of Auditory Task Components and of Their Relationships in Primate Auditory Cortex. // Frontiers in Neuroscience. - 2020. - 14,306 <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00306>. (SJR=1.499, IF= 5,4, Scopus, WoS).

ОСНОВНЫЕ ТЕЗИСЫ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ В ЖУРНАЛАХ SCOPUS, WOS, RSCI

1. Gorkin A. Changes in specialized neurons activity during initial realizations of newly formed behavior // International Journal of Psychophysiology. – 2008. - V. 69, N 3. - P. 173. (SJR= 1,132, WoS).
2. Gorkin A.G., Alexandrov Yu.I., Reymann K.G. Characteristics of LTP in cingulate cortex of freely moving rats // European Journal of Neuroscience. – 1998. - V.10. Suppl. 10. - P. 20 (SJR1999=2,440, WoS).
3. Gorkin A.G., Shevchenko D.G. Learning strategy influences neuronal activity and behavior // International Journal of Psychophysiology. - 1997. – V. 25, N 1. – P. 36. (SJR1999= 0,639, WoS).
4. Gorkin A.G., Shevchenko D.G. Reflection of training history in the activity patterns of specialized neurons in rabbits // International Journal of Psychology. – 1992. - V. 27, N 3,4. – Canada. - P. 133. (SJR1999= 0,236, WoS).

СТАТЬИ В СБОРНИКАХ И РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ ЖУРНАЛАХ, НЕ ВХОДЯЩИХ В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВАК ПРИ ОБРАЗОВАНИИ РОССИИ

1. Горкин А.Г., Рождествен А.В. Активность популяции нейронов ретроспленальной коры крыс в пищедобывательном и меж-индивидуальном поведении. // Нейрокомпьютеры:

- разработка, применение. – 2020. - Т. 22, №4. - С. 44-46.
2. Горкин А.Г., Кузина Е.А. Неоднородность популяции специализированных пищедобывательных нейронов в ретроспленальной коре крыс. // *Нейрокомпьютеры: разработка, применение.* – 2020. - Т. 22, №4. - С. 47-49.
 3. Горкин А.Г. Ограничения метода ФМРТ в психофизиологических исследованиях // В сборнике: *Актуальные проблемы психологии труда, инженерной психологии и эргономики.* Сер. "Труды Института психологии РАН" Под редакцией А.А. Обознова, А.Л. Журавлева. Москва. - 2020. - С. 55-58.
 4. Сафразьян Ю.Р., Михайлова Н.П., Горкин А.Г., Александров Ю.И. Динамика мозговой активности при адаптации к невозможности реализации элемента индивидуального опыта // *Российский психологический журнал.* – 2019. – Т. 16, №2/1. – С. 60-75.
 5. Чистова Ю.Р., Ивлиева Н.П., Горкин А.Г. Изменения поведенческих показателей в ситуации невозможности реализации элемента индивидуального опыта // *Нейрокомпьютеры: разработка, применение.* – 2018. - Т. 21, №10. - С. 36-38.
 6. Горкин А.Г., Кузина Е.А., Соловьева О.А., Связь показателей активности нейронов ретроспленальной области коры с параметрами инструментального поведения у крыс // *Нейрокомпьютеры: разработка, применение.* – 2018. - Т. 21, №10. – С. 33-35.
 7. Горкин А.Г., Кузина Е.А. Связь временных параметров поведения с активностью нейронов в зависимости от ее дифференциации // *Нейрокомпьютеры: разработка, применение.* – 2017. - Т. 20, №8. - С. 14-15.
 8. Горкин А.Г. Некоторые особенности структуры индивидуального опыта, выявляемые по активности специализированных нейронов. // *Фундаментальные и прикладные исследования современной психологии: результаты и перспективы развития / Отв. ред. А. Л. Журавлёв, В. А. Кольцова.* – М.: Изд-во «Институт психологии РАН». - 2017. - С. 1531 – 1537.
 9. Чистова Ю.Р., Ивлиева Н.П., Горкин А.Г., Александров Ю.И. Динамика структуры индивидуального опыта, связанная с невозможностью инструментальной реализации субъективно значимого поведения // *Фундаментальные и прикладные исследования современной психологии: результаты и перспективы развития / Отв. ред. А. Л. Журавлёв, В. А. Кольцова.* – М.: Изд-во «Институт психологии РАН». - 2017. - С. 1633 – 1639.
 10. Горкин А.Г., Чистова Ю.Р., Ивлиева Н.П. Модификация структуры индивидуального опыта при запрете на реализацию сформированного навыка // *Современная психология: теория и практика материалы XVI международной научно-практической конференции. Научно-информационный издательский центр "Институт стратегических исследований".* - 2015. - С. 75-81.
 11. Чистова Ю.Р., Горкин А.Г., Александров Ю.И. Системно-эволюционный подход в исследовании «запрета» на реализацию единицы индивидуального опыта // *Творчество: наука, искусство, жизнь. Материалы Всероссийской научной конференции, посвященной 95-летию со дня рождения Я.А. Пономарева.* - 2015. - С. 374-378.
 12. Горкин А.Г., Рождествен А.В., Чистова Ю.Р. Реконструкция отношений компонентов субъективного опыта по активности специализированных нейронов // *Нейрокомпьютеры: разработка, применение.* - 2015. – Т. 18, № 4. - С. 29-30.
 13. Соловьева О.А., Кузина Е.А., Чистова Ю.Р., Горкин А.Г. Инструментальное поведение старых крыс, обученных разным формам поведения в зрелом возрасте // *Нейрокомпьютеры: разработка, применение.* - 2015. – Т. 18, № 4. - С. 73-74.
 14. Александров И.О., Максимова Н.Е., Горкин А.Г. (2008) Компоненты структуры знания: их взаимодействия и суборганизация. // *Одиннадцатая национальная конференция по искусственному интеллекту с международным участием КИИ-2008 (28 сентября-3 октября*

- 2008 г. г. Дубна, Россия): Труды конференции. Т.1. М. ЛЕНАНД, 2008. С. 344-352.
15. Швырков В.Б., Горкин А.Г., Шевченко Д.Г., Корпусова А.В., Александров И.О., Максимова Н.Е. Психофизиологические основы детерминации поведения // Ежегодные отчеты Института психологии РАН. - 1995. – Т.1. – С. 216-224.

ОСНОВНЫЕ ТЕЗИСЫ

1. Михайлова Н.П., Сафразьян Ю.Р., Горкин А.Г. Изменения активности нейронов ретроспленальной коры крыс при потере результативности пищедобывательного поведения. // Нейронаука для медицины и психологии: XVI Международный междисциплинарный конгресс. Судак, Крым, Россия; 6 – 16 октября 2020 г.: Труды Конгресса / Под ред. Е.В. Лосевой, А.В. Крючковой, Н.А. Логиновой. – Москва: МАКС Пресс, 2020. С. 331.
2. Михайлова Н.П., Чистова Ю.Р., Горкин А.Г., Александров Ю.И. Изменения активности нейронов ретроспленальной коры крыс при запрете на реализацию поведенческого акта. // Нейронаука для медицины и психологии: XV Международный междисциплинарный конгресс. Судак, Крым, Россия; 30 мая – 10 июня 2019 г.: Труды Конгресса / Под ред. Е.В. Лосевой, А.В. Крючковой, Н.А. Логиновой. – Москва: МАКС Пресс, 2019. С. 301-302.
3. Aggelopoulos N.C., Selezneva E., Knyazeva S., Gorkin A.G., Brosch M. Predictability modulates excitation in the auditory cortex of macaques // Advances and Perspectives in Auditory Neuroscience (APAN). 11 November 2016. San Diego, USA. Abstract 9.
4. Горкин А.Г., Рождествин А.В., Чистова Ю.Р. Выявление отношений элементов индивидуального опыта по активности специализированных нейронов. // Нейронаука для медицины и психологии: XI Международный междисциплинарный конгресс. Судак, Крым, Россия; 2-12 июня, 2015: Труды Конгресса / Под ред. Е.В. Лосевой, А.В. Крючковой, Н.А. Логиновой. – Москва: МАКС Пресс, 2015. С. 135-136
5. Соловьева О.А., Кузина Е.А., Чистова Ю.Р., Горкин А.Г. Инструментальное поведение старых крыс, обученных разным формам поведения в зрелом возрасте // Нейронаука для медицины и психологии: XI Международный междисциплинарный конгресс. Судак, Крым, Россия; 2-12 июня, 2015: Труды Конгресса / Под ред. Е.В. Лосевой, А.В. Крючковой, Н.А. Логиновой. – Москва: МАКС Пресс, 2015. С. 366.
6. Горкин А.Г. Выявление междоменных отношений компонентов индивидуального опыта по активности специализированных нейронов // Нейронаука для медицины и психологии: 9-й Международный междисциплинарный конгресс. Судак, Крым, Украина, 3-13 июня 2013 г.: Труды / Под ред. Лосевой Е.В., Крючковой А.В., Логиновой Н.А. – Москва: МАКС Пресс, 2013. С. 118
7. Mylius J., Gorkin A.G., Babanin M., Brosch M. Direct electrical effects on the macaque's auditory cortex induced by activation of the dopaminergic ventral mesencephalon. // 4-th Annual Primate Neurobiology Meeting Göttingen, Germany Program No. 12 and 9th Meeting of German Neuroscience Society Göttingen, Germany. 2011. P. 159.
8. Mylius J., Gorkin A., Babanin M., Scheich H., Brosch M. Evoked potentials and multiunit activity in the macaque auditory cortex after combined electrical stimulation of the midbrain and acoustic click stimulation // 3-d International conference on Auditory Cortex: Current Concepts in Human and Animal Research. August 29 – September 2, 2009. Magdeburg, Germany. P. 115-116.17.
9. Selezneva E., Gorkin A., Scheich H., Brosch M. Correlates of auditory stream formation in monkey auditory cortex. // 3-d International conference on Auditory Cortex: Current Concepts in

Human and Animal Research. August 29 – September 2, 2009. Magdeburg, Germany. - P. 139-140.21.

10. Kuzina E., Gorkin A., Alexandrov Y.I. Task-specific neurons of rat posterior cingulate cortex (PCC) during learning and consolidation of operant skill // Neuroscience Meeting, Planner. Atlanta, GA: Society for Neuroscience. 2006.
11. Henrich-Noack P., Gorkin A.G., Reymann K.G. Predictive value of changes in electroencephalogram and excitatory postsynaptic field potential for ischaemic damage // Abstracts of 4-th International Symposium on Neuroprotection and Neurorepair. Mai 3-6, 2006. Magdeburg, Germany
12. Gorkin A.G., Henrich-Noack P., Reymann K.G. Changes of CA1 evoked field potential correlate with rate of cell death after global ischaemia // Abstracts of International Symposium "Hippocampus and Memory", Puschino, Russia, June 25-29, 2006. P. 75.
13. Lipponen A., Djupsend K., Gorkin A., Tanila H. Hippocampal theta oscillation in memory function // Abstracts of International Symposium "Hippocampus and Memory", Puschino, Russia, June 25-29, 2006. P. 85.
14. Gorkin A.G., Alexandrov Yu.I., Reymann K.G. LTP and unit activity in cingulate cortex of freely moving rats // Abstracts of International Conference "Conceptual advances in the studies of associative learning and memory", Sept. 23-26, 1999, Moscow, Russia. P.48.
15. Gorkin A.G., Alexandrov Yu.I., Reymann K.G. LTP in cingulate cortex of freely moving rats: duration and mGluR independence // Abstracts of XXXIII International Congress of Physiological Sciences, June 30 - July 5, 1997, St. Petersburg, Russia. P075.36.
16. Gorkin A.G., Shevchenko D.G. Learning strategy influences neuronal activity and behavior // Programm Abstracts VIII World Congress of IOP. June 25-30, 1996, Tampere, Finland. P.114.
17. Gorkin A.G., Shevchenko D.G. Effects of learning history on behavior and the activity of limbic cortex neurons // Programm Abstracts IX Magdeburg International Neurobiological Symposium "Learning and Memory: Synaptic and Systemic Views". May 13-16, 1995, Federal Institute Neurobiology (GFN), Magdeburg, Germany. P.31.
18. Gorkin A.G., Shevchenko D.G. Reflection of learning history in the activity of limbic cortex neurons // VI International Congress of Psychophysiology, Berlin, September 2-6, 1992, Abstracts
19. Gorkin A.G. Changes in the sets of neuronal specializations in motor and limbic cortex as a result of instrumental behavioral training // Proceedings of IUPS, 1989, v.17, XXXI Congress, Helsinki, Finland. P. 214
20. Gorkin A.G. Relation of cortex units activity to movements before and after instrumental training in rabbits // Abstracts of VI International Symposium "Motor Control'89", Albena, Bulgaria, 1989. P. 91