

КОНФЕРЕНЦИЯ

**«КОГНИТИВНАЯ НАУКА
В МОСКВЕ: НОВЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ»**

16 ИЮНЯ 2011 г.

ТЕЗИСЫ



Под ред. Е.В. Печенковой, М.В. Фаликман

7. Kuhl J. Volitional mediators of cognition behavior consistency: Self-regulatory processes and action versus state orientation // In Motivation, thought, and action. 1985. P. 279-291.

РЕГУЛЯЦИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ: ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ИХ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ

Е.И.Захарова*, З.И.Сторожева¹, Е.И.Мухин², А.М. Дудченко

zakharova-ei@yandex.ru

УНИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, 1 УНИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, 2НЦ неврологии РАМН, Москва

Знание нейрональной организации когнитивных функций позволяет прогнозировать пути их регуляции. Холинергические системы неокортекса и гиппокампа относятся к числу центральных в области когнитивных исследований. Поэтому мы изучали холинергическую организацию когнитивных функций на двух поведенческих моделях в мозге интактных животных и перенесших неблагоприятные/повреждающие воздействия и на основе полученных данных выдвигаем следующие положения: 1. нейрональные механизмы когнитивных функций радикально меняются при любом сильном воздействии, сопровождающемся долгосрочной адаптацией; 2. общая закономерность таких изменений — существенная редукция в этих механизмах холинергического звена.

Методические подходы. На пространственной ключевой и пространственной обстановочной (неключевой) модели водного лабиринта Морриса [1] обучали белых беспородных крыс-самцов — интактных, перенесших одноразовую острую гипобарическую гипоксию (острая ГБГ, 4% кислорода) и/или хроническую двухстороннюю перевязку сонных артерий. Поведение смотрели через месяц после острой ГБГ и через 6-8 дней после перевязки. На другой, пищедобывательной модели поведения [2], в летний и зимний сезоны обучали интактных кошек, после чего исследовали их врожденные способности к решению задач на обобщение зрительных образов, абстрагирование и гнозис. Холинергические системы гиппокампа и/или неокортекса оценивали с помощью биомаркера холинацетилтрансферазы (ХАТ, фермент синтеза ацетилхолина). Активность ХАТ измеряли радиометрическим методом F. Fonnum в изолированных препаративными методами субсинаптических фракциях «лег-

ких» и «тяжелых» синапсом, что позволяло отдельно исследовать синаптический пул холинергических проекционных нейронов и интернейронов. Для воздействия на никотиновые холинергические рецепторы использовали антагонист альфа7-подтипа (метилликаконитин, MLA) и неальфа7-подтипов (мекамиламин, МЕС). Результаты исследования обрабатывали статистически по непараметрическому критерию Точного Метода Фишера (ТМФ). Сопоставление поведенческих показателей и активности ХАГ проводили с помощью корреляционного анализа по г-критерию Пирсона, с учетом корректирующей формулы для малых выборок и поправки Бонферрони.

Основные результаты и заключения. На модели водного лабиринта в группе интактных крыс холинергические синаптические популяции проекционных и интернейронов гиппокампа и/или неокортекса участвовали в реализации всех когнитивных функций, кроме врожденных поисковых способностей в ключевом обучении. Холинергическая организация функций была строго индивидуальна, а две из них, врожденные поисковые способности и долговременная память в обстановочном обучении, были организованы реципрокно. В целом холинергические механизмы функций как в ключевом, так и в обстановочном обучении включали синаптические популяции как неокортекса, так и гиппокампа.

Хроническая полная ишемия мозга интактных крыс радикально повлияла на холинергическую организацию исследованных функций. Во-первых, сформировалась структурная специализация в механизмах как ключевого, так и обстановочного поведения. Из ключевого полностью выпали холинергические влияния гиппокампа, а из обстановочного – неокортекса. Во-вторых, холинергическая организация функций в ключевом обучении в неокортексе и, соответственно, в обстановочном в гиппокампе, изменилась. Исчезли корреляции исследованных функций с популяциями холинергических синапсов, характерные для нормы, и возникли новые, с другими популяциями. В-третьих, произошла существенная редукция холинергических влияний на когнитивные функции. Холинергическое звено полностью исчезло из механизмов долговременной памяти в ключевой модели обучения, а также врожденных поисковых способностей, обучения на второй сессии и долговременной памяти на третьей сессии в обстановочной модели.

Те же черты холинергической реорганизации функций проявились при однократном воздействии острой ГБГ. Через месяц после воздействия холинергические корреляты функций были существенно редуцированы и отличались от интактных. При этом в ключевом обучении сохранилась и кортикальная, и гиппокампальная специализация, а в обстановочном –

только гиппокампальная.

При исследовании холинергической организации познавательных способностей у кошек выявилась, во-первых, также индивидуальная организация исследованных функций. Далее, в летний сезон в механизмы наиболее «холинергичных» из них, функций обобщения и абстрагирования [2,3,4], были вовлечены популяции синапсов проекционных и интернейронов ассоциативных лобной, теменной и височной областей неокортекса и, соответственно, височной и теменной. В зимний сезон проявилась заметная редукция холинергического звена, исчезновение из коррелятов функций обобщения и абстрагирования синаптических популяций лобной и теменной областей, и его структурная специализация в височной области. При этом в зимний период во всех холинергических синаптических популяциях неокортекса кошки активность ХАТ оказалась на порядок выше по сравнению с летним, что было обусловлено как изменениями каталитических свойств фермента, так и усиленным синаптогенезом.

Заметное ослабление холинергических влияний высших структур мозга на когнитивные процессы и структурное ограничение этих влияний в представленных экспериментальных ситуациях мы рассматриваем как следствие адаптации. На это указывает характер воздействий. Во-первых, исследованные нами ишемизированные интактные крысы – это выжившие животные при смертности 60-75%. Во-вторых, однократная острая ГБГ снижает смертность крыс в 3-5 раз при дальнейшем ишемическом воздействии на этих животных по сравнению с интактными. И в-третьих, сезонные различия. Кошка как вид сформировалась в теплых климатических условиях, поэтому очевидно, что столь сильная холинергическая реорганизация в зимний период тоже носит адаптивный характер. Существенно, что редукция холинергического звена в механизмах когнитивных функций не является результатом снижения мощности холинергического синаптического пула. Более того, наблюдалось как раз обратное в зимний период у кошки (синаптогенез и повышение эффективности ХАТ) и у ишемизированных крыс (преобладал синаптогенез).

Мы предполагаем, что холинергические системы являются более значимыми в центральной регуляции функций, связанных с выживаемостью организма. Поэтому в условиях неблагоприятных (зимний сезон, острая ГБГ) или патологических (ишемия) реорганизация холинергического пула приводит к усилению функциональной направленности холинергических влияний в этом направлении. Из предположения следует, что в таких условиях за когнитивные процессы берут основную ответственность другие медиаторные системы мозга, и эта «замена» часто вполне адекватна. Действительно, в зимний сезон или после острой ГБГ качество

выполнения одних когнитивных задач ухудшалось, а других улучшалось незначительно (в пределах 20 %). У ишемизированных интактных крыс существенно нарушались обучение и долговременная память и не нарушались рабочая память и врожденные способности, и это не коррелировало ни с дегенерацией, ни со спраутингом синапсов в холинергических популяциях, являющихся ключевыми в реализации когнитивных функций у интактных животных [5]. Другим образом ишемия влияла на крыс, перенесших острую ГБГ. У них были выражены нарушения рабочей и долговременной памяти, причем глубина нарушений могла проявляться по-разному у крыс с низкой и высокой устойчивостью к гипоксии.

Другое важное следствие из всего вышеизложенного: одни и те же когнитивные функции могут реализовываться через разные нейрональные, и в том числе холинергические механизмы в зависимости от перенесенных воздействий. Наши эксперименты с ингибированием альфа7- и неальфа7-подтипов никотиновых холинорецепторов на интактных крысах, ишемизированных и перенесших острую ГБГ подтверждают это предположение. Так оказалось, что в ключевом поведении MLA и MEC не влияли на долговременную память второй сессии обучения у интактных крыс, но восстанавливали ее у интактных ишемизированных крыс; MLA не влиял также на обучение на третьей сессии у интактных крыс и восстанавливал его у интактных ишемизированных; MEC улучшал обучение на третьей сессии у интактных крыс, но не влиял на его выполнение у ишемизированных крыс, перенесших острую ГБГ; MEC не влиял на долговременную память третьей сессии у интактных и интактных ишемизированных крыс, но ухудшал ее выполнение у ишемизированных крыс, перенесших острую ГБГ. В обстановочном поведении MLA улучшал врожденные поисковые способности у интактных крыс и не влиял на их выполнение у интактных ишемизированных крыс; MEC не влиял на рабочую память у интактных крыс, но ухудшал ее выполнение у интактных ишемизированных крыс, а также у низкоустойчивых крыс, перенесших острую ГБГ, и восстанавливал нарушенную функцию у высокоустойчивых к гипоксии крыс; MEC улучшал обучение на третьей сессии у интактных и перенесших острую ГБГ крыс, но не влиял на его выполнение у обеих групп крыс после ишемического воздействия. Эти данные свидетельствуют, острая ГБГ и ишемия провоцировали не только холинергическую синаптическую, но и рецепторную реорганизацию когнитивных функций. Следует в заключение добавить, что те же самые антагонисты, каждый по-своему, позитивно влияли на жизнеспособность ишемизированных интактных крыс и негативно – на ишемизированных крыс, перенесших острую ГБГ.

Основные выводы

1. У интактных животных когнитивные функции, в том числе разные формы памяти, имеют индивидуальную холинергическую организацию, что требует индивидуального подхода в подборе средств их регуляции.

2. При неблагоприятных воздействиях на мозг или на организм в целом холинергические системы неокортекса и гиппокампа, как правило, теряют ключевое значение в организации когнитивных функций.

3. Специфика холинергической реорганизации когнитивных функций в неблагоприятных условиях зависит от типа воздействия.

4. Закономерности холинергической синаптической и рецепторной организации когнитивных функций и ее вариабельности имеют особое значение при нейродегенеративных заболеваниях, стратегия лечения которых традиционно направлена на восстановление холинергического звена, ключевого в функциях интактного мозга.

Литература

1. Morris R. Development of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. // *J Neurosci Methods*. 1984; 11:47–60.
2. Мухин Е.И. Структурные, функциональные и нейрохимические основы сложных форм поведения. М.: Медицина. 1990. 302 с.
3. Мухин Е.И., Набиева Т.Н., Мухина Ю.К. Нейрофармакологическое восстановление познавательных функций у кошек после повреждения базальных ядер переднего мозга (ядра Мейнерта). // *Журн. Высш. Нервн. Деят.* 1992. Т. 42. №3. С. 556-565.
4. Мухин Е.И., Захарова Е.И., Киктева Е.А. Соотношение холинергических систем в полях Ер неокортекса кошек с разными когнитивными способностями. // *Журн. Высш. Нервн. Деят.* 2001. Т. 51. №4. С. 484-493.
5. Zakharova E.I., Storozheva Z. I., Dudchenko A.M., Kubatiev A.A. Chronic cerebral ischemia forms news mechanisms of learning and memory. // *Int J Alzheimers Dis (IJAD)*, Issue "Animal Models of Alzheimer's Disease" (AMAD), 2010: 954589, 17 P.