

Ф. З. МЕЕРСОН, В. А. ИСАБАЕВА, А. З. ИВАНШИНА

**УВЕЛИЧЕНИЕ СКОРОСТИ ВЫРАБОТКИ И СТЕПЕНИ
СОХРАНЕНИЯ УСЛОВНЫХ РЕФЛЕКСОВ У ЖИВОТНЫХ,
АДАПТИРОВАННЫХ К ВЫСОТНОЙ ГИПОКСИИ**

(Представлено академиком В. В. Париным 12 IV 1971)

В литературе о влиянии гипоксии на высшую нервную деятельность людей и животных можно проследить два основных положения. Первое состоит в том, что остро возникшая гипоксия, соответствующая высоте 3000—7000 м, вызывает значительные нарушения высшей нервной деятельности (¹⁻³). Второе положение сводится к тому, что предварительная адаптация животных к непрерывному или прерывистому действию высотной гипоксии в значительной мере предотвращает нарушения корковой динамики, возникающие под влиянием острой гипоксии (^{4, 5}). В последние годы было показано, что адаптация к прерывистой гипоксии не только предохраняет мозг от повреждающего действия острой гипоксии, но и приводит к повышению совершенства условнорефлекторной деятельности, которое проявляется вне гипоксии. Это изменение корковой динамики выражалось в улучшении сохранения условных рефлексов пассивного избегания (⁶), повышении резистентности процесса фиксации этих временных связей к действию электрошока (⁷). Далее выяснилось, что в условиях непрерывной высокогорной гипоксии, на высоте 3200 м у резистентных к гипоксии мышей линии C 57 В16 вслед за начальным периодом нарушения условнорефлекторной деятельности наблюдается не простая нормализация этой деятельности, а трехкратное ускорение выработки условного рефлекса активного избегания при одновременном увеличении показателя сохранения этого рефлекса. У менее резистентных к гипоксии мышей линии BALB нарушения в начальном периоде были очень глубокими и сменились лишь нормализацией условного рефлекса при увеличении показателя его сохранения (⁸).

Цель данной работы состояла в том, чтобы подобрать такую «дозу» высокогорной гипоксии, при которой первоначальные нарушения условнорефлекторной деятельности минимальны или отсутствуют, а положительные изменения функции коры в процессе постепенной адаптации достаточно выражены. В соответствии с этим у мышей двух указанных генетических линий была изучена динамика выработки и сохранения условных рефлексов активного избегания и избавления в процессе адаптации к высотной гипоксии — на высоте 1600 м в районе оз. Иссык-Куль. Для этого в Москве, а затем через 5, 10, 20 и 40 суток после доставки на Иссык-Куль у животных в Т-образном лабиринте вырабатывали оборонительный условный рефлекс активного избегания и избавления и сутки спустя проверяли его сохранение. Для выработки условного рефлекса мышь помещали в начальную часть ствола лабиринта и одновременно освещали правый и левый ход. Через 5 сек. на пол лабиринта подавался ток, избавиться от действия которого мышь могла, убежав в освещенный ход. После определенного числа манипуляций, в ходе которых правый и левый ходы освещали в случайном порядке по таблицам Л. В. Геллермана, у животных сначала возникал условный рефлекс избавления в виде побежки в освещенный ход при электрическом раздражении лап, а затем — условный рефлекс избегания в виде побежки в освещенный ход до истечения 5 сек., т. е. до получения электриче-

ского раздражения. Выработка рефлексов производилась до осуществления четырех правильных реакций избегания из пяти проводимых. Проверка сохранения производилась повторной выработкой рефлексов до исходного критерия с последующим вычислением показателя сохранения. Показатель сохранения был равен отношению разности количества сочетаний, необходимых для достижения критерия в исходном и повторном опытах, к количеству сочетаний, которые понадобились для упрочения рефлекса в исходном опыте.

В контроле и на каждом сроке адаптации применяли два различных способа выработки условного рефлекса — массивованное обучение и рас-

Таблица 1

Влияние высокогорной гипоксии на выработку и сохранение условного рефлекса активного избегания и избавления у мышей линии С 57 В1 6 и BALB

Длительность пребывания на высоте 1600 м	Число сочетаний при выработке условного рефлекса до критерия 4 из 5		Сохранение условного рефлекса (%)	
	Массивованное обучение	Растянутое обучение	Массивованное обучение	Растянутое обучение
I. Контроль до подъема на высоту	$\frac{13 \pm 1,9}{7,2 \pm 1,4}$	$\frac{14,9 \pm 2,5}{5,7 \pm 1,09}$	$\frac{50,3 \pm 8,7}{68,5 \pm 9,1}$	$\frac{66,6 \pm 10,2}{72,2 \pm 7,5}$
II. 6 суток	$\frac{13,6 \pm 1,7}{8,4 \pm 2,17}$	$\frac{18 \pm 4,1}{7,5 \pm 1,6}$	$\frac{55,8 \pm 6,9}{70,1 \pm 1,3}$	$\frac{64,7 \pm 10,1}{59,9 \pm 13}$
III. 10 суток	$\frac{13,6 \pm 2,2}{8,5 \pm 2,8}$	$\frac{18,7 \pm 3,15}{4,7 \pm 1,2}$	$\frac{75,2 \pm 10,3}{79,6 \pm 8,5}$	$\frac{76,1 \pm 7,8}{70,4 \pm 10,6}$
IV. 18 суток	$\frac{8,3 \pm 2,48}{4,8 \pm 1,2}$	$\frac{10,0 \pm 1,6}{1,8 \pm 0,5}$	$\frac{76,2 \pm 7,2}{93,8 \pm 6,7}$	$\frac{68,8 \pm 7,8}{100 \pm 0}$
V. 37 суток	$\frac{3,9 \pm 0,66}{1,8 \pm 0,9}$	$\frac{5,2 \pm 0,97}{2,2 \pm 0,8}$	$\frac{79,5 \pm 10,6}{100 \pm 0}$	$\frac{67,1 \pm 10,1}{91,8 \pm 4,1}$
Достоверность различий. p	$P_{I-II} \frac{\text{недост.}}{\text{недост.}}$	$P_{I-II} \frac{\text{недост.}}{\text{недост.}}$	$P_{I-II} \frac{\text{недост.}}{\text{недост.}}$	$P_{I-II} \frac{\text{недост.}}{\text{недост.}}$
	$P_{I-III} \frac{\text{недост.}}{\text{недост.}}$	$P_{I-III} \frac{\text{недост.}}{\text{недост.}}$	$P_{I-III} \frac{<0,1}{\text{недост.}}$	$P_{I-III} \frac{\text{недост.}}{\text{недост.}}$
	$P_{I-IV} \frac{\text{недост.}}{\text{недост.}}$	$P_{I-IV} \frac{\text{недост.}}{<0,01}$	$P_{I-IV} \frac{<0,5}{<0,5}$	$P_{I-IV} \frac{\text{недост.}}{<0,01}$
	$P_{I-V} \frac{<0,01}{<0,02}$	$P_{I-V} \frac{<0,01}{<0,02}$	$P_{I-V} \frac{<0,5}{<0,01}$	$P_{I-V} \frac{\text{недост.}}{<0,5}$

Примечание. Над чертой — для линии С 57 В1 6, под чертой — для линии BALB.

тянутое обучение. При первом — интервалы между сочетаниями составляли 20 сек., при втором — 90 сек., при проверке сохранения условного рефлекса интервалы между сочетаниями были такими же, как при его выработке. Материалы, представленные в табл. 1, отражают результаты, полученные при изучении резистентных в гипоксии мышей линии С 57 В1 6. Из табл. 1 следует, что у животных этой линии через 6—10 суток после попадания на высоту не отмечается каких-либо достоверных изменений выработки и сохранения условного рефлекса активного избавления и избегания, на 18 сутки показатель сохранения при массивованном обучении оказывается увеличенным на 25%, все другие показатели без изменений. Через 37 суток после начала адаптации условнорефлекторная деятельность животных оказывается резко измененной по сравнению с равнинным контролем. Скорость выработки условного рефлекса при массивованном обучении увеличена более чем в 4 раза, а при растянутом — в 2,5 раза. Показатель сохранения при массивованном обучении увеличен почти на 30%, а при растянутом не отличается от контроля.

Материалы табл. 1 отражают и результаты, полученные при изучении менее резистентных к гипоксии мышей линии BALB. Из них следует, что наметившаяся на 6 сутки пребывания на высоте тенденция к замедлению процесса выработки и уменьшению степени сохранения условного рефлекса оказалась недостоверной, на 13 сутки адаптации показатели сохранения и выработки также не отличались от контроля. На 18 сутки скорость выработки и степень сохранения условного рефлекса оказались значительно выше, чем в контроле, на 37 сутки — при завершившейся адаптации этот результат закрепился и выражался в том, что скорость выработки при массивном и растянутом обучении увеличилась в 2,5 раза, а степень сохранения на 30 и 20% соответственно.

В целом полученные результаты означают, что адаптация к непрерывному действию умеренной высотной гипоксии сопровождается значительным увеличением скорости выработки и увеличением степени сохранения условных рефлексов у животных различных генетических линий. При анализе механизма этого явления в числе прочих следует иметь в виду два связанных между собой обстоятельства.

1. В процессе адаптации к высотной гипоксии в коре головного мозга развивается выраженная активация синтеза РНК и белка (⁹, ¹⁰). Эта активация, как недавно выяснилось, приводит к увеличению мощности аппарата митохондрий: к увеличению активности митохондриальных ферментов на единицу массы клеток мозга (¹¹). Такое увеличение мощности аппарата, ответственного за утилизацию кислорода и окислительный ресинтез, необходимой для функции АТФ, по-видимому, может повысить максимально достижимый уровень функции корковых нейронов, а именно, достижимую интенсивность процесса возбуждения в ходе выработки условного рефлекса. Таким образом, большая сила процесса возбуждения является одной из вероятных причин ускоренной выработки условных рефлексов у адаптированных к гипоксии животных.

2. Выявленная активация синтеза и обновления нуклеиновых кислот и белков, наблюдавшаяся в головном мозгу при адаптации к гипоксии, с большой долей вероятности может приводить к изменению фонда ферментов, ответственных за синтез и распад таких специфических, важных для функции мозга метаболитов, как ацетилхолин, норадреналин, серотонин, ГАМК, глутаминовая кислота. Поскольку изменения, развивающиеся в мозгу при адаптации к гипоксии, носят диффузный характер, изменения метаболизма этих веществ должны быть достаточно выражены в значительной массе основных отделов мозга и могут быть количественно сопоставлены с изменениями условнорефлекторной деятельности. Такой подход открывает, как нам кажется, некоторые дополнительные перспективы в изучении биохимии замыкательной функции головного мозга.

Институт нормальной и патологической физиологии
Академии наук СССР
Москва

Поступило
23 III 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ Д. С. Холдэн, Д. Г. Пристли, Дыхание, М.—Л., 1937. ² Н. Н. Сиротин, В сборн. Физиология и патология дыхания, гипоксия и оксигенотерапия, Киев, 1958, стр. 82. ³ Л. Г. Воронин, Г. И. Доронин, ЖВНД, 25, 5, 834 (1965). ⁴ Е. Н. Домантович, В сборн. Физиология и патология дыхания, гипоксия и оксигенотерапия, Киев, 1958, стр. 67. ⁵ A. Hurtado, The Physiological Effects of Altitude, 1964, p. 1. ⁶ Ф. З. Меерсон, Р. И. Кругликов и др., Космическая биол. и мед., № 2, 56 (1970). ⁷ Ф. З. Меерсон, Физиология и молекулярная биология, М., 1970. ⁸ М. З. Меерсон, В. А. Исабаева и др., ЖВНД, 21, № 2 (1971). ⁹ Ф. З. Меерсон, М. Я. Майзелис и др., ДАН, 187, № 3, 697 (1969). ¹⁰ Ф. З. Меерсон, М. Я. Майзелис, В. Б. Малкин, Изв. АН СССР, сер. биол., № 6, 819 (1969). ¹¹ A. Smialek, A. Hamberger, Brain Res., 17, 2, 369 (1970).