

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

**Толченникова Вера Владимировна**

**Психофизиологические и нейроэндокринные эффекты гиппокампэктомии  
у мышей F1 (C57BL/6 ×DBA/2)**

03.03.06 - нейробиология

**А в т о р е ф е р а т**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Москва - 2018

Работа выполнена на кафедре высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова и в лаборатории иммуноморфологии воспаления ФГБНУ РАН «НИИ морфологии человека»

**Научные руководители:** *Никольская Кира Алексеевна* – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности МГУ имени М.В.Ломоносова

*Кондашевская Марина Владиславовна* – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления ФГБНУ «Научно-исследовательского института морфологии человека»

**Официальные оппоненты:** *Дубынин Вячеслав Альбертович* – доктор биологических наук, старший научный сотрудник кафедры физиологии человека и животных, МГУ имени М.В. Ломоносова

*Архипов Владимир Иванович* – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной нейробиологии Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН

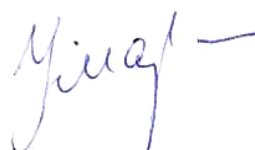
*Баикатова Валентина Германовна* – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии подкрепления Научно-исследовательского института нормальной физиологии имени П.К. Анохина

Защита диссертации состоится «26» марта 2018 года в 15:30 на заседании диссертационного совета МГУ.03.06 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, биологический факультет МГУ, в аудитории М-1. Факс: (495)939-43-09.

С диссертацией можно ознакомиться в разделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский проспект, д. 27) на сайте биологического факультета МГУ: [www.bio.msu.ru](http://www.bio.msu.ru) и на сайте ИАС «ИСТИНА»: <http://istina.msu.ru/dissertations/...>

Автореферат разослан "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор биологических наук



Умарова Б.А.

## Общая характеристика работы

Актуальность темы. С момента появления первых клинических (Корсаков, 1887), а в дальнейшем и экспериментальных (Klüver, Bucy, 1937) работ в научном сообществе возник повышенный интерес к гиппокампу (НРС) как структуре, имеющей отношение к процессам памяти. На основе накопленного материала было порождено немало захватывающих гипотез, среди которых наибольшее распространение получили «стандартная теория консолидации» (Alvarez, Squire, 1994), согласно которой НРС отвечает за процесс перевода информации из кратковременной формы в долговременную, «теория распределенного кодирования» (Nadel, Moscovitch, 1997), согласно которой гиппокамп объединяет разрозненные корковые очаги при воспроизведении, а также «теория когнитивной карты» (O'Keefe, Nadel, 1978), в которой этой структуре мозга отводится решающая роль в обработке и хранении пространственной информации.

Однако следует отметить, что, начиная с момента описания первых клинических случаев нарушения памяти, клиницисты по-разному оценивали эффекты повреждения. В то время как одни считали, что в основе наблюдаемых эффектов лежит нарушение процесса консолидации и фиксации информации в долговременную память (Squire, Zola-Morgan, 1991; Meeter, Murre, 2004), другие авторы полагали, что основные дефекты связаны с нарушением механизмов воспроизведения информации (Корсаков 1887, Голанд и др., 1935.). Как выход из сложившейся ситуации была высказана идея о том, что гиппокамп участвует не во всех видах обучения (Vorhees, Williams, 2006; Zots et al., 2012). На основании этого было сформулировано представление о двух системах обучения – гиппокамп-зависимой и гиппокамп-независимой, находящихся в иерархически организованных реципрокных отношениях и конкурирующих за право консолидировать поступающую информацию (Yassaand, Reagh, 2013). Ряд авторов, опираясь на существующую анатомо-цитеоархитектоническую гетерогенность гиппокампа (Jung, Wiener, McNaughton, 1994; Bannerman, et al., 2004), пытаются объяснить противоречивые данные с локализационистских позиций, связывая дорсальный гиппокамп с пространственным ориентированием (Pothuizen et al., 2004), а вентральный – с висцеральными функциями (Herman et al., 1998).

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что на сегодняшний день фактически не существует такой функции, в реализации которой не принимал бы участия гиппокамп: в проявлении ориентировочной реакции (Виноградова, 1975), пространственной репрезентации и навигации (O'Keefe, Nadel, 1978), формировании эго- и аллостерической репрезентации (Holdstock et al., 2000), модуляции висцеральных функций (Herman et al., 1998), «регуляции» тревожности (Fanselow,

Dong, 2010), стресса (Jacobson, Sapolsky, 1991), эмоций и аффективных состояний (Симонов, 1987; Wostrack et al., 2014). В последнее время стали появляться работы, посвященные участию гиппокампа в нейроэндокринной регуляции. Наличие в гиппокампе рецепторов к пептидным гормонам (Lathe, 2001), а также зависимость уровня гормонального фона от функционирования гиппокампа дали основания для формулирования концепции, согласно которой эта структура рассматривается в качестве нейрогуморального интегратора, преобразующего сигналы внутренней среды в адаптивные поведенческие программы, направленные на регуляцию внутреннего состояния (Devidson et al., 2009).

Следует отметить, что в последние десятилетия наметилась четкая тенденция предъявлять повышенные требования к молекулярно-генетическим и нейрофизиологическим *методам анализа*: Paz et al., 2013 (оптогенетическое картирование); Desai, 2010 (мультиэлектродные кисточки); Ando et al. 2014 («прозрачный мозг») при низкой требовательности к методам *оценки поведения*. Как правило, исследователи используют батарею простых поведенческих тестов типа открытого поля, Т-образного и приподнятого крестообразного лабиринтов и др., основным преимуществом которых является быстрое получение результатов (Frankland et al., 1998; Rainecki et al., 2010). Однако еще в 1949 году Л.Г. Ворониным было показано, что простые модели непригодны для изучения сложных форм высшей нервной деятельности (Воронин, 1990).

В последнее время исследователи различных направлений все чаще стали поднимать вопрос о необходимости привлечения системного подхода и использования сложных проблемных ситуаций, сопоставимых по своей сложности с человеческой деятельностью, в рамках которого возможно оценивать различные характеристики ВНД – поведенческую, мотивационную, психоэмоциональную и информационную – в рамках единой экспериментальной ситуации.

В связи с этим, в настоящей работе с помощью привлечения системно-информационного подхода, разработанного К.А. Никольской (2010), предпринята попытка оценить психофизиологические и нейроэндокринные последствия гиппокампэктомии у мышей, гибридов первого поколения F1 (C57BL/6 × DBA/2).

Цель настоящего исследования изучить психофизиологические и нейроэндокринные особенности познавательной деятельности в норме и при электрокоагуляции дорсального гиппокампа в условиях свободного выбора в многоальтернативной среде у мышей F1 (C57BL/6×DBA/2).

Задачи исследования 1) изучить у интактных мышей F1 (C57BL/6×DBA/2) закономерности познавательной деятельности и организации мозгового пищедобывательного навыка; 2) выяснить эффекты повреждения дорсального

гиппокампа на способность к обучению; 3) изучить влияние повреждения на когнитивные процессы, психоэмоциональные проявления, а также характеристики основных нервных процессов возбуждения и торможения; 4) выяснить закономерности процесса воспроизведения памятного следа в норме и при повреждении дорсального гиппокампа; 5) определить участие гормонов – грелина, лептина, нейропептида Y, тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), кортикостерона, тестостерона – в процессе реализации навыка в норме и при гиппокампэктомии.

Научная новизна. Впервые проведена комплексная оценка информационных поведенческих, мотивационных, психо-эмоциональных и нейрогуморальных особенностей познавательной деятельности в пределах единого эксперимента. Впервые удалось установить, что при единстве стратегии обучения тактика ее реализации зависит от целостности НРС: не влияя на способность к запечатлению и сохранности информации, гиппокампэктомия изменяла ход познавательного процесса, направляя его по ассоциативно-обусловленному сценарию в обход аналитико-синтетической деятельности. Выявлено, что гиппокампэктомия изменила характер сопряженности между основными процессами обучения: мотивационной, исследовательской и угасательной активностями. Было обнаружено, что основной дефект процесса воспроизведения, обусловленный гиппокампэктомией, был связан с тем, что при сохранности способности извлекать памятный след, наибольшие трудности возникали при удержании его в оперативной памяти и использовании при реализации навыка. Впервые в рамках исследуемой модели описан гормональный профиль состояния пищедобывательной мотивации в норме и после повреждения гиппокампа. Впервые описаны особенности изменения мультигормонального ансамбля в зависимости от метаболического и когнитивного факторов в норме и после повреждения гиппокампа. Выявлен характер сопряженности гормонального ансамбля с физиологическими и условнорефлекторными характеристиками поведения. Впервые обнаружено, что гормональная активность наиболее четко отражалась в параметрах основных нервных процессов – длительности, интенсивности и подвижности возбуждения и торможения. Показано, что в отличие от физиологического уровня, сопряженность гуморального и условнорефлекторного уровней зависела от целостности гиппокампа. На основании полученных данных сформулировано представление о том, что гиппокамп вовлечен в процессы памяти опосредованно, модулируя метаболических и нейрофизиологических отношений, обеспечивающих устойчивость функционирования памяти при реализации поведения.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы. Многоуровневая оценка показателей обучения в рамках системно-информационного подхода имеет

общетеоретическое и практическое значение для повышения валидности результатов, получаемых в доклинических исследованиях. Используемая поведенческая модель позволяет оценивать закономерности нейрогуморального взаимодействия при когнитивной деятельности в норме и при различных хронических и функциональных патологиях, включая информационные перегрузки. Используемый информационный подход на основе символического представления поведения животного позволяет изучать не только общие закономерности проявления ВНД, но и специфику различных этапов аналитико-синтетической деятельности, включая сопряженность процессов распознавания информации и ее использования при организации целенаправленного поведения. Высокие прогностические возможности системно-информационного подхода для выявления дефектов в сфере проявления различных характеристик ВНД при повреждающих воздействиях позволяют рекомендовать его в доклинических тестах.

#### Основные положения, выносимые на защиту

1. Вне зависимости от целостности гиппокампа мыши F1 (C57BL/6×DBA/2) способны решить сложную проблемную ситуацию и формировать четырехзвенный пищедобывательный навык в циклической форме в многоальтернативной среде в условиях свободного выбора. Гиппокампэктомия не повлияла ни на способность к фиксации, ни на сохранение ранее сформированного памятного следа.

2. Динамика познавательного процесса у интактных мышей соответствовала когнитивно-обусловленному сценарию и осуществлялась через порождение различных вариантов последовательностей действий, их сравнения и выбора оптимального решения в результате аналитико-синтетического процесса. Спровоцированное гиппокампэктомией состояние повышенной возбудимости ЦНС способствовало усилению ассоциативных свойств, обеспечивших развитие познавательного процесса по ассоциативно-обусловленному типу: первый успешно выполненный маршрут фиксировался и сразу же становился основой условнорефлекторного поведения, минуя аналитико-синтетического этап.

3. Негативные эффекты гиппокампэктомии сказались на мотивационной активности, спровоцировали психоэмоциональную уплощенность и привели к усилению инерционных свойств ВНД, обусловив серьезные трудности при воспроизведении памятного следа. Оперированным животным требовались дополнительные «мотивационно-энергетические» усилия, чтобы памятный след не только извлекался, но и удерживался длительное время в оперативном режиме.

4. Вне зависимости от целостности гиппокампа, изученный мультигормональный ансамбль – (грелин, лептин, нейропептид Y, T3, T4 кортикостерон, тестостерон) принимал участие в проявлении условнорефлекторного ответа за счет

дифференцированного влияния на основные характеристики нервных процессов возбуждения и торможения: длительность, интенсивность, подвижность.

5. Высказывается предположение, что основное участие гиппокампа в познавательной деятельности состоит в обеспечении нервно-гуморальной сопряженности для функционирования основных процессов ВНД.

Личный вклад автора состоял в освоении системно-информационного подхода, метода электрокоагуляции, перфузии, изготовлении срезов на микротоме, в проведении экспериментов и получении результатов, обработке полученных данных, подготовке публикаций и докладов на конференции.

Степень достоверности результатов подтверждается достаточным количеством экспериментальных животных, большим числом наблюдений, методами исследования. Выводы, сформулированные в диссертации, подкреплены фактическими данными, представленными в таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Апробация работы. Данные, полученные в диссертации, были представлены в качестве докладов или стендовых сообщений на XIX Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2012 год); на Восьмом, Одиннадцатом международных междисциплинарных конгрессах «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, Украина (Россия), 2012, 2015); на VI Архангельской международной медицинской научной конференции молодых ученых и студентов (Архангельск, 2013); на 9th International C.I.A.N.S Conference 2014 (Venice, Italy, 2014); Пятой, Шестой международных конференциях по когнитивной науке (Калининград, 2012, 2014); II, III Всероссийской конференции «Гиппокамп и память» (Пушино-на-Оке, 2012, 2015); на конференции «Морфогенез в индивидуальном и историческом развитии: гетерохронии, гетеротопии и аллометрия» (Москва, 2014); на III Всероссийской молодежной конференции с международным участием «Нейробиология интегративных функций мозга» (Санкт-Петербург, 2017).

Материалы диссертации были апробированы на заседании кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова 13 декабря 2017 года.

Публикации. По материалам диссертации опубликована 21 печатная работа: 9 статей в журналах, из них 4 — в изданиях, индексируемых Scopus и Web of Science, и 12 тезисов.

Структура и объем работы. Диссертация включает в себя следующие разделы: введение, главы с изложением обзора литературы, материалов и методов, результатов

и обсуждения, заключения, выводов, списка цитируемой литературы (372 источника). Работа изложена на 195 страницах, содержит 49 оригинальных рисунков и 9 таблиц.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Экспериментальные животные. Работа проводилась на 165 мышах самцах с массой тела 20–22 г, гибридах первого поколения F1(C57BL/6×DBA/2) (питомник РАМН). Животных содержали в пластиковых клетках (39×21×15 см) по 10 особей при постоянном доступе к воде, 12-ти часовом световом цикле и температуре 23–26°C; относительная влажность воздуха изменялась в пределах 40–50%.

Поведенческая модель. Экспериментальная среда представляла собой плексигласовую камеру (56×43×20 см), состоящую из двух различающихся в информационном отношении зон: просто организованной непищевой зоны и сложноорганизованной пищевой зоны. Структура задачи состояла в следующем: пища всегда будет в одних и тех же подкрепляемых кормушках, если после ее получения самопроизвольно выйти в непищевую среду и снова войти в лабиринт. В результате обучения животные должны были организовать четырехзвенный условный рефлекс в циклической форме. Животные обучались по методике свободного выбора, опыты длительностью 10 мин проводились каждый день при пищевой депривации 24 часа.

Регистрируемые показатели. Регистрацию поведения осуществляли с помощью видеокамеры Ultra-High-Resolution-D/N (Корея) и оригинальной программы LW (А.И. Осипов, К.А. Никольская), позволяющей анализировать различные показатели обучения: 1) число проб (заходов-выходов) в опыте ( $N_{пр}$ ), 2) число подкреплений  $N_{п}$ , а также вероятность подкрепления  $P_{п}$ , 3) число ошибок ( $N_{ош}$ ), 4) Вероятность успеха в опыте рассчитывалась по формуле ( $N_{п} / (N_{ош} + N_{п})$ ).

Для анализа маршрутных реализации каждому отсеку лабиринта и зонам в свободном поле присваивался свой знак. Запись поведения животного в опыте представляла собой текст в виде последовательности символов, при анализе которого по показателю вероятности перехода методом марковских цепей (Кельберт, Сухов, 2010) определяли силу связи между семантическими элементами, определяли момент распознавания животным отдельных звеньев задачи ( $VxK$ ,  $KK$ ,  $KВых$ ) и структуры целостного решения ( $VxK_1K_2Вых$ ) и вероятность их неслучайного появления в опыте (методом Монте-Карло, Dayhoff, Gerstein, 1983).

Рассматривая каждую пробу как обход, с помощью алгоритмического анализа оценивали процесс становления целенаправленности навыка и его оптимизацию. Для этого каждый маршрут разделяли на фрагменты (блоки), устанавливали принадлежность к типу решения в соответствии с классификацией (Никольская, 2010) и подсчитывали их долю. Рассматривались следующие тактики, составляющие основу



выполнения: локальные, представляющие побежки типа ВхВых и ВхКВых без взятия пищи на большой скорости; ненаправленные – стохастическое посещение значимых элементов среды (вход, выходы, кормушки); ситуационно-обусловленные – диагональные переходы с одной половины лабиринта на другую для посещения подкрепляемых кормушек типа ВхК<sub>1</sub>...К<sub>2</sub>Вых... и целенаправленные как организованная последовательность действий в соответствии с заданной структурой задачи ВхК<sub>1</sub>К<sub>2</sub>....Вых. Среди целенаправленных тактик были выделены четыре варианта: многократные повторы посещения пустых кормушек в пределах пробы (типа ВхК<sub>1</sub>+К<sub>2</sub>+КККК...КК..Вых), однократное заглядывание с последующим выходом (ВхК<sub>1</sub>+К<sub>2</sub>+КВых), минимизированное выполнение (ВхК<sub>1</sub>+К<sub>2</sub>+Вых) и «половинчатое» решение – посещение одной подкрепляемой кормушки (ВхК<sub>1</sub>+Вых).

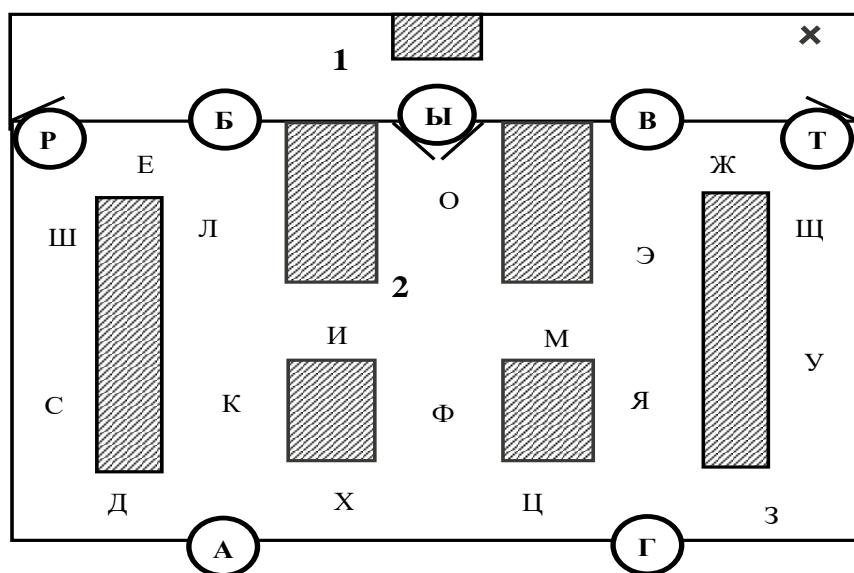


Рис.1. Схема экспериментальной среды для изучения познавательной деятельности животных.

Ы, А, Г, Б, В, Р, Т – семантические элементы, входящие в структуру задачи: Ы – вход в лабиринт (пищевую среду); А, Г - подкрепляемые кормушки; Б, В - ложные; Р, Т – выходы в свободное поле (непищевую среду); Остальными буквами обозначены отсеки лабиринта, цифрами – зоны свободного поля; крестиком обозначен старт.

Процесс воспроизведения оценивали по моменту появления в опыте целенаправленного минимизированного варианта, при этом оценивали скорость его извлечения как  $I = 1 - (n-1) \cdot 10^{-1}$ ; где  $n$  – номер пробы; кратковременное удержание в оперативной памяти – как  $KY = 1 - (m-1) \cdot 10^{-1}$ , где  $m$  – номер пробы, начиная с которой животное могло повторить последовательно подряд минимизированный вариант; его стереотипное повторение определяли как  $СП = 1 - (k-1) \cdot 10^{-1}$ ; где  $k$  – номер пробы.

В качестве критерия обученности рассматривали момент, когда вероятность *последовательного воспроизведения* минимизированного решения в опыте равнялась или превышала  $0.42 \pm 0.08$ , рассчитанного на основе эмпирических данных.

В процессе обучения регистрировали 18 психоэмоциональных реакций, которые по степени выраженности двигательной активности и психо-эмоциональному напряжению были объединены в 7 классов: *ориентировочные* (нюханье, стойки), *ориентационные* (остановки, колебания в развилках), *груминг* (умывание, чесание); *двигательная заторможенность* (сидение, лежание), *пассивное избегание* (замирание, скуление); *смещенные* (лизание, грызение предметов); *стрессовые реакции* (чихание, отряхивание); *невротические проявления* (тики, прыжки, чесотка – навязчивое чесание), активное избегание (карапкание вверх). Расчет осуществляли с помощью частотного анализа появления различных реакций в поведении с учетом весовых коэффициентов, которые предварительно были вычислены на основе большого массива данных для каждой реакции по формуле  $K_i = 1/P_i$ , где  $P_i$  – вероятность возникновения реакции.

Оценку основных свойств ВНД на начальном этапе обучения (1-2-й опыты) осуществляли с помощью параметров: длительность возбуждения (ДВ) как среднее время локомоторной активности, в течение которого значения двигательной активности (ДА) не снижались более чем на 30%; интенсивность фазы возбуждения (ИВ) – средний уровень локомоторной активности за период ДВ; под подвижностью процесса возбуждения (ПВ) понимали скорость перехода из фазы торможения в фазу возбуждения. Длительность торможения (ДТ) рассчитывали как среднюю продолжительность минимальной локомоторной активности, в течение которой значения двигательной активности не поднимались в пределах минуты более чем на 30%; глубина торможения (ГТ) – уровень снижения за период ДТ. В качестве подвижности процесса торможения (ПТ) рассматривали среднюю скорость падения двигательной активности до минимальных значений.

Проявление основных процессов ВНД в условнорефлекторной деятельности оценивали на этапе стабилизации сформированного навыка. Именно поэтому длительность условнорефлекторного возбуждения ( $D_{урв}$ ) рассчитывали как время опыта, в течение которого частота заходов в лабиринт было не менее двух выполнений в минуту. Интенсивность условнорефлекторного возбуждения ( $I_{урв}$ ) – как суммарное количество проб, совершенных за период  $D_{урв}$ . Устойчивость очага УР возбуждения ( $U_{урв}$ ) определяли как произведение  $(D_{урв} * I_{урв}) * 10^{-1}$ ; под длительностью условнорефлекторного торможения ( $D_{урт}$ ) понимали время, в течение которого животные могло последовательно выполнять минимизированные решения,

под интенсивностью УР торможения ( $I_{УРТ}$ ) – количество безошибочных проб, совершенных за период  $D_{УРТ}$ , а его устойчивостью произведение  $(D_{УРТ} * D_{УРВ}) * 10^{-1}$ .

#### Экспериментальные серии.

Серия № 1 ( $n = 15$ ): контрольных мышей в сытом состоянии (С-К) содержали в условиях свободного доступа к пище и воде («сытость») в стандартной домашней камере в течение 30 суток. По окончании эксперимента осуществлялся забор крови для анализа содержания гормонов.

Серия №2 ( $n = 15$ ): контрольных мышей в голодном состоянии (Г-К) содержали в домашней камере. Режим питания представлял собой чередование периодов депривации (23 часа, далее «голод») и доступа к пище (1 час). Длительность серии – 30 суток. По окончании эксперимента осуществлялся забор крови на анализ гормонов в состоянии голода.

Серия №3 ( $n = 30$ ): обучение (Об-К): Мыши содержались в домашней камере, режим питания представлял собой чередование периодов депривации (23 часа) и доступа к пище (1 час). Каждый день на 10 минут животные индивидуально помещались в лабиринт, где им предлагалось самопроизвольно решить пищедобывательную задачу. В качестве подкрепления использовали кусочки сыра твердых сортов весом  $0.02 \pm 0.01$  грамм. После обучения мышей докармливали в течение 40 мин в клетке содержания. После завершения обучения проводили дополнительные поведенческие тесты на пластичность сформированного навыка, такие как: тест на сытость, тест на изменение пространственных условий, тест на угасательное торможение, тест на изменение условий подкрепления.

Серия №4 ( $n = 15$ ): ложнооперированный контроль (Л-К), за две недели до начала обучения животные подвергались воздействию хлоралгидратного наркоза (350 мг/кг, внутримышечно), после чего выполнялась процедура трепанации черепа без разрушения мозговой ткани. Дальнейшая процедура обучения соответствовала серии №3:

Серия №5 ( $n = 15$ ): контроль в сытом состоянии после гиппокампэктомии (НРС-С). Предварительно за 2 недели до начала эксперимента животные подвергались гиппокампэктомии. После периода восстановления условия и процедуры аналогичны серии №1.

Серия №6 ( $n = 15$ ): оперированные мыши в голодном состоянии (НРС-Г). Предварительно за 2 недели до начала эксперимента животные подвергались гиппокампэктомии. После периода восстановления условия и процедуры аналогичны серии №2.

Серия №7 (n = 30): обучение в лабиринте после гиппокампэктомии (НРС-Об). После операции и периода восстановления условия и процедуры аналогичны серии №3.

Серия №8 (n = 20): обучение - гиппокампэктомия (Об-НРС). Мыши обучались в лабиринте в течение 15 дней, после чего проводили электрокоагуляцию дорсального гиппокампа. После периода восстановления животные тестировались на сохранность сформированного навыка, проводили дополнительные поведенческие тесты аналогичные серии №3

Мышей выводили из эксперимента передозировкой диэтилового эфира сразу после окончания серии. Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с регламентом декларации ЕС от 2010 г. об использовании лабораторных животных. Опыты длительностью 10 мин проводились каждый день при пищевой депривации 24 часа. По окончании обучения для этих групп осуществлялась оценка гормонального состояния.

Операция. Повреждение дорсального гиппокампа производилась методом электролитического билатерального разрушения током 2 мА в течение 12 с, которое производили стереотаксически под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг, внутривенно) через нихромовые электроды (0.3 мм); координаты определяли по атласу мозга мыши AP (mm): -2.3; LR: - 1.75; H: 2.25 (Paxinos, Franklin, 2008). Эксперименты начинали через 2 недели после операции, продолжительность серии составляла от 15 до 30 суток.

Морфологический анализ. Фиксацию мозга проводили путем транскардиальной перфузии. Осуществляли постфиксацию извлеченного мозга в течение 24 ч, а затем 24 часовую импрегнацию 30% раствором сахарозы. Срезы толщиной 40 мкм изготавливали на замораживающем микротоме MC-2 с охладителем OMT-0228 ТЕХНОМ. Объем повреждения высчитывался на каждом срезе, после чего на основе формулы высчитывали средний объем повреждения для каждого животного.

Гормональный анализ. После окончания обучения мышей выводили из эксперимента передозировкой диэтилового эфира и в дальнейшем проводили оценку активности гормонов в сыворотке крови. Анализ содержания гормонов производили, используя микропланшетный иммуноферментный анализатор (ИФА) «ANTHOS 2010» (Австрия), определяли уровень грелина, лептина, нейропептида Y «Cusabio biotech. co., LTD» (Китай), кортикостерона (IBL, Германия), тестостерона «DBC» (Канада). Все экспериментальные процедуры проводили в соответствии с регламентом использования лабораторных животных в ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН под руководством М.Е. Диатроптова..

Статистическая обработка данных. Обработка данных выполнена в программе Microsoft Excel 2003, Matlab (R2007a), Statistica 8.0 при использовании критерия t-Student, однофакторного и двухфакторного критериев ANOVA для нормальных распределений,  $\phi$  преобразования для определения достоверности различий альтернативных долей, непараметрического критерия U Манна–Уитни для сравнения несвязанных совокупностей,  $\lambda$  – критерия Колмогорова–Смирнова, коэффициента Спирмена. Многомерный анализ данных осуществляли с помощью иерархического кластерного анализа: евклидово расстояние вычислялось методом полной связи.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Глава I. Психофизиологическая характеристика познавательной деятельности мышей F1 (C57BL/6×DBA/2) в норме и при повреждении дорсального гиппокампа. ЧАСТЬ I. ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБУЧЕНИЯ ИНТАКТНЫХ МЫШЕЙ F1

Проведенные исследования показали, что интактные мыши успешно решили задачу в условиях свободного выбора и смогли организовать свое поведение в виде многократного воспроизведения минимизированного четырехзвенного навыка ВхК1К2Вых в циклической форме.

Принципиальная особенность обучения интактных животных состояла в том, что развитие условнорефлекторных и локомоторных показателей происходило последовательно по единому экспоненциальному закону, удовлетворяя принципу сопряженности. Особенность обучения в нашей проблемной ситуации состояла в том, что кривая ошибок была представлена двумя четко выраженными фазами (рис. 2): быстрым нарастанием с инкрементом  $8.8 \pm 0.5$  до точки фазового перехода (5-й опыт) и последующим их относительно медленным снижением с декрементом  $2.9 \pm 0.8$  (5 – 11 опыты) до уровня  $9.7 \pm 1.3$  ошибок/опыт. Примечательно, что рост ошибок не препятствовал увеличению поведенческой эффективности ( $N_{\text{пр}}$ ).

Информационный анализ распознавания структуры задачи выявил, что на этапе знакомства животные воспроизводили, инстинктивную программу ВхКВых, редко беря подкрепление (рис. 2.  $N_{\text{п}} < N_{\text{пр}}$ ), как было показано ранее (Никольская и др., 1995). Как только фрагменты ВхК и КВых ВхКВых начинали воспроизводиться, возникал феномен сенситизации – тут же воспроизводилась целостная последовательность, соответствующая структуре минимизированного решения – ВхК1К2Вых.

На фоне последующего снижения силы связи ВхККВых разворачивался аналитико-синтетический процесс: появлялись различные варианты переходов между подкрепляемыми кормушками в рамках целенаправленных повторов ( $22.3 \pm 5.7$

вариантов). Как только устанавливался момент равнозначности многообразных вариантов выполнения задачи, происходил выбор оптимального варианта ВхККВых, а другие постепенно снижались как по силе связи, так и по вероятности возникновения в опыте ( $R_{мин} (0.50 \pm 0.06) > R_{повт} (0.21 \pm 0.03) > R_3 (0.17 \pm 0.03) > R_{1/2} (0.10 \pm 0.02)$ ). Особенность становления воспроизведения состояла в том, что исходно запечатленная ассоциация ВхККВых как редкое событие в дальнейшем через аналитико-синтетический процесс приобретала все признаки решения.

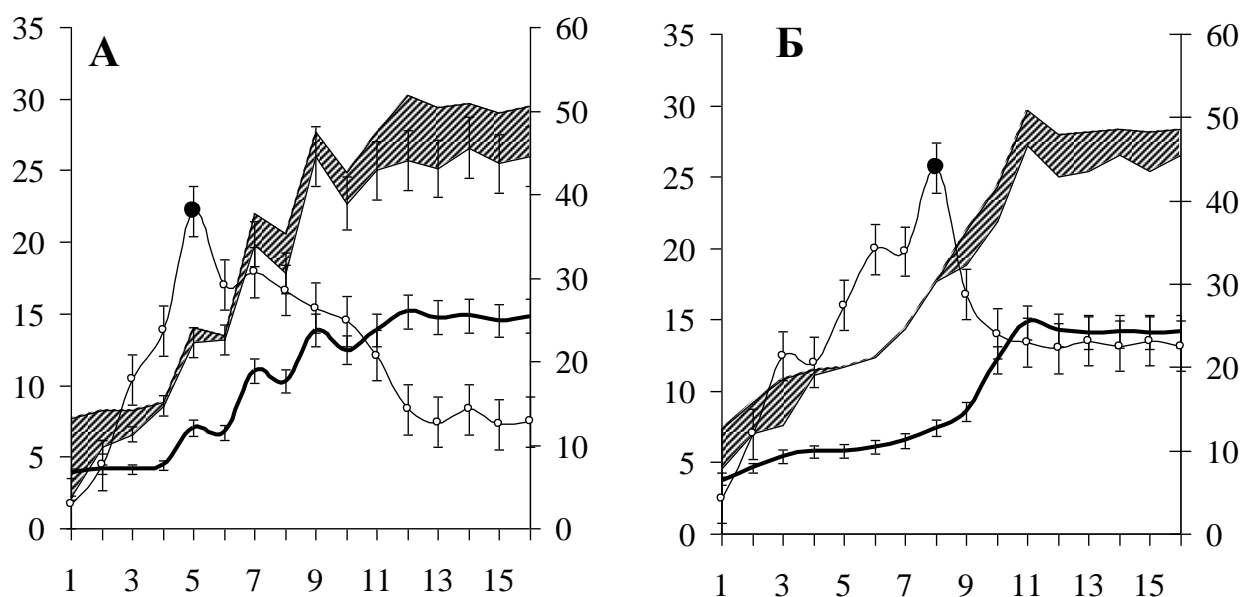


Рис.2. Динамика условнорефлекторных показателей обучения.

По горизонтали – номер опыта, по вертикали: толстая линия – число проб, тонкая – подкрепления; заштрихованная площадь – число подкреплений, доступное животному в пробах, белый маркер – ошибки (ось ординат расположена справа), жирная точка – переход от этапа исследовательской активности к угасательной; вертикальная линия – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$ . **А** – динамика обучения у контрольных мышей; **Б** – у оперированных мышей.

Анализ становления воспроизведения памятного следа у интактных мышей показал, что процессы извлечения (И), кратковременного удержания (КУ) и стереотипного повторения (СП) минимизированного варианта вступали в силу последовательно по мере успешности разворачивания процесса обучения. Возможность устойчиво воспроизводить была отставлена от процессов извлечения запечатленного следа и его активации до момента полного завершения обучения (14 опыт). Только после этого воспроизведение как *целостный акт* завершался, и животное могло стереотипно повторять оптимальный вариант с первой пробы в опыте ( $I = 0.93 \pm 0.08$ ,  $KY = 0.90 \pm 0.08$ ,  $СП = 0.87 \pm 0.07$ ,  $p > 0.05$ ).

Процесс обучения сопровождался различными психоэмоциональными проявлениями, репертуар которых увеличивался по мере распознавания структуры задачи и усиления когнитивного напряжения, связанного с распознаванием структуры задачи. Контекстные и пассивные реакции присутствовали в репертуаре наиболее стабильно, демонстрируя тенденцию к последовательному снижению по мере обучения, в то время как активные реакции появлялись в поведении эпизодически. Наибольшая выраженность активных проявлений наблюдалась в период новизны ( $0.35 \pm 0.04$ ), а также в окрестности точки перехода от этапа исследовательской активности к этапу угашения ошибок ( $0.11 \pm 0.03$ ). Кратковременная вспышка их наблюдалась в момент порождения различных вариантов целенаправленных повторов (период семантической генерализации), и не была связана с процессом выбора минимизированных решений. Пассивные реакции при общей тенденции к снижению по мере обучения резко возрастали в момент становления целенаправленности поведения – доминировании ВхКК ( $0.03 \pm 0.01$ ).

Оценка основных нервных процессов на этапе ориентировки выявила импульсивный характер проявления возбuditельно-тормозных процессов, поскольку интенсивность возбуждения при малой продолжительности сочетались более низкой глубиной торможения (табл. 1А). Особенность фазы торможения состояла в том, что даже в периоды минимальной двигательной активности ее уровень не снижался более чем на  $55.8 \pm 6.7 \%$  от исходного. При сходных показателях подвижности нервных процессов ( $P_B$  и  $P_T$ , табл. 1А), устойчивость фазы возбуждения вдвое превосходила фазу затормаживания ( $U_B$  и  $U_T$ , табл. 1А).

Таблица 1

Проявление основных нервных процессов в норме и при повреждении дорсального НРС у мышей F1 (C57BL/6 x DBA/2)

Исходные свойства ВНД			Характеристика ВНД на этапе воспроизведения навыка		
А	контроль	НРС	Б	контроль	НРС
Д <sub>В</sub> , мин	$1.8 \pm 0.3$	$2.7 \pm 0.5^*$	Д <sub>УРВ</sub> , мин	$4.1 \pm 0.3$	$2.7 \pm 0.3^{**}$
И <sub>В</sub>	$43.4 \pm 3.6$	$53.5 \pm 4.4^*$	И <sub>УРВ</sub>	$11.8 \pm 1.3$	$7.7 \pm 1.8^*$
Р <sub>В</sub>	$15.2 \pm 1.9$	$21.9 \pm 3.4^*$	У <sub>УРВ</sub>	$4.4 \pm 0.5$	$2.1 \pm 0.5^{**}$
Д <sub>Т</sub> , мин	$1.6 \pm 0.2$	$2.2 \pm 0.3^*$	Д <sub>УРТ</sub> , мин	$1.6 \pm 0.2$	$0.9 \pm 0.1^*$
Р <sub>Т</sub>	$16.9 \pm 3.1$	$14.8 \pm 1.3$	И <sub>УРТ</sub>	$3.6 \pm 0.4$	$2.1 \pm 0.5^*$
Г <sub>Т</sub>	$24.6 \pm 2.5$	$22.9 \pm 3.0$	У <sub>УРТ</sub>	$0.7 \pm 0.1$	$0.2 \pm 0.1^*$
Д <sub>В</sub> /Д <sub>Т</sub>	$1.17 \pm 0.12$	$1.21 \pm 0.13$			
Р <sub>В</sub> /Р <sub>Т</sub>	$1.03 \pm 0.15$	$1.51 \pm 0.23^*$			

Примечание. Показан доверительный интервал, \* –  $p < 0.05$  и \*\* –  $p < 0.01$  достоверные отличия по сравнению с нормой.

Анализ проявления основных нервных процессов на этапе воспроизведения навыка выявил, что, исходно обнаруженная на этапе ориентировки неуравновешенность возбудительно-тормозных характеристик в сторону преобладания процессов возбуждения сохранялось и на этапе воспроизведения навыка (табл. 1).

Такие факты, как исходная неуравновешенность основных нервных процессов, преобладание процесса возбуждения по длительности, интенсивности и устойчивости на этапе воспроизведения навыка в сочетании с постоянным уровнем ошибок в поведении и высоким уровнем активных психоэмоциональных проявлений свидетельствуют о том, что мыши F1 (C57BL/6xDBA/2) проявляют черты холерического типа в соответствии с классификацией типологии познавательной деятельности, предложенной И.П.Павловым.

Таким образом, интактные мыши овладели проблемной ситуацией, несмотря на предельную сложность предложенной задачи.

## ЧАСТЬ II. ВЛИЯНИЕ ГИППОКАМПЭКТОМИИ НА ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ МЫШЕЙ F1 (C57BL/6×DBA/2)

### Раздел 1. ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБУЧЕНИЯ МЫШЕЙ F1 С ПОВРЕЖДЕНИЕМ ДОРСАЛЬНОГО ГИППОКАМПА.

Результаты исследования показали, что, несмотря на обширные повреждения dHPC, оперированные мыши смогли прийти к сходному с интактными животными конечному результату – сформировать четырехзвенный пищедобывательный навык ВхК1К2Вых в циклической форме, демонстрируя определенные особенности, связанные с ходом обучения и реализацией сформированного навыка.

Отличительная особенность поведения оперированных мышей состояла в том, что при первом попадании в экспериментальную среду животные демонстрировали повышенную двигательную активность, наиболее ярко проявлявшуюся на начальном этапе обучения (локомоторная активность =  $393.0 \pm 42.5$  и  $281.70 \pm 40.5$ ,  $p < 0.05$ ). В отличие от контроля, развитие условнорефлекторных процессов перестало соответствовать принципу сопряженности: исследовательская активность развивалась по экспоненциальному типу, в то время как динамика мотивационной и угасательной активностей соответствовала логистическому типу (рис. 2). При этом угашение ошибок у оперированных мышей происходило скачком за один опыт (декремент ошибок для контроля и опыта составил  $5.3 \pm 1.1$  и  $32.2 \pm 3.9$  соответственно), хотя их новый стационарный уровень втрое превосходил соответствующие значения для контроля (рис. 2, А и Б). Обучения развивалось по накопительному типу – длительное плато низкой поведенческой эффективности скачкообразно переходило на высокоэффективный уровень (рис. 2).



Характерно, что мыши с повреждением гиппокампа уже в первом опыте брали подкрепление, обуславливая исходно высокую вероятность успеха ( $0.63 \pm 0.09$  в опытной группе и  $0.14 \pm 0.05$  в контрольной). Уже в первых опытах небольшие отрезки ассоциировались в длинные повторяющиеся последовательности из 18-24 отсеков ( $9.3 \pm 1.2$  отсеков в контроле,  $p < 0.05$ ) на фоне выполнения инстинктивной программы ВхКВых. Как только происходило распознавание отдельных фрагментов задачи – ВхК, КК, КВых, как и в контроле, обнаруживался феномен сенситизации: с высокой силой связи возникала целостная последовательность, соответствующая решению – ВхККВых. Начиная с этого момента, в отличие от контроля, поведение «мгновенно» приобретало черты целенаправленности: с вероятностью  $P_{ВхКК} = 0.70 \pm 0.08$  каждая проба начиналась с ВхКК, несмотря на то, что к этому моменту животные еще не владели структурой пространства (опыт 2). Фактически на этом когнитивный процесс завершался, сила связи различных вариантов выполнения стабилизировалась и сохранялась на постоянном уровне до конца обучения, в то время как в контроле в это время только начинался аналитико-синтетический процесс выяснения структуры предложенной пищедобывательной задачи. В то же время, как показал алгоритмический анализ процесс становления навыка продолжался и был связан с редукцией многократных навязчивых повторов до структуры, соответствующей минимизированному варианту. Угашение повторов завершалось установлением равновозможных вариантов реализации пищедобывательной задачи, при этом минимизированный вариант воспроизводился наравне с другими.

Гиппокампэктомия существенно сказалась на процессе воспроизведения. Несмотря на то, что после сенситизации оперированные мыши продемонстрировали способность к извлечению ассоциации ВхККВых с первых проб ( $I = 0.84 \pm 0.09$ ), они не могли ее удержать в оперативном режиме до полного завершения процесса обучения, при этом даже на этапе реализации навыка мыши не могли его стереотипно повторить более  $5.4 \pm 0.7$  раз подряд ( $p < 0.05$ ).

Несмотря на устойчивое доминирование повторов вероятность последовательного воспроизведения минимизированного варианта возрастала с  $0.42 \pm 0.07$  до  $0.75 \pm 0.12$  с  $0.42$  по линейному закону  $y = 0.01x + 0.02$ ,  $R^2 = 0.92$ . Кроме того поведение оперированных мышей на этапе стабилизации характеризовалось склонностью к выполнению «половинчатых» вариантов ( $0.16 \pm 0.2$  и  $0.05 \pm 0.03$  в контроле,  $p < 0.05$ ), за счет чего вероятность подкрепления в опыте не соответствовала максимально возможной (рис. 1Б).

Такие факты как установление целенаправленности по типу инсайта, исходно высокая сила связи целостной последовательности, соответствующей четырехзвенной структуре решения задачи, отсутствие когнитивной динамики,

нарушение принципа сопряженности между обуславливающими и реализующими механизмами поведения, указывали на то, что механизм формирования конечной структуры поведения у оперированных животных принципиально отличался от такового в контроле.

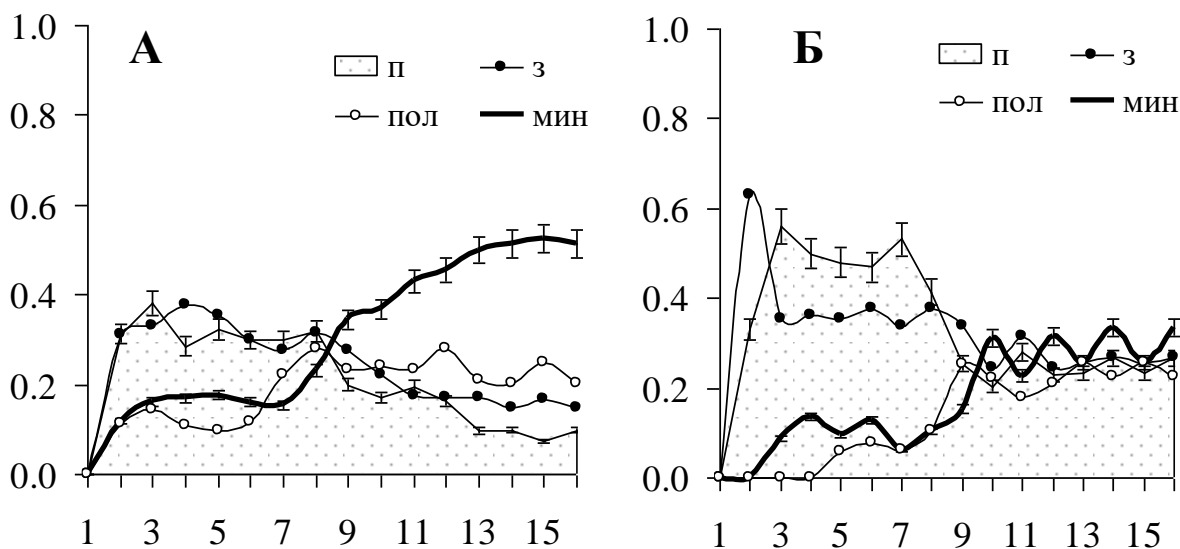


Рис. 3. Влияние операции на динамику различных целенаправленных вариантов.

По горизонтали – опыты, по вертикали – доля соответствующей тактики в опыте; площадь с точками – многократные повторы (п), толстая линия – минимизированные варианты (мин), черный маркер – заглядывания (з), белый маркер – половинки (пол); вертикальная линия – доверительный интервал ( $M \pm \Delta$ ) при  $p < 0.05$ . **А** – intactные мыши, **Б** – оперированные мыши.

Оперированные мыши демонстрировали четкие признаки эмоциональной редукции: реакция на новизну у мышей с повреждением гиппокампа оказывалась существенно сниженной ( $0.35 \pm 0.07$  и  $0.20 \pm 0.04$  в контроле и опыте соответственно,  $p < 0.05$ ); пассивные реакции практически исчезали ( $0.08 \pm 0.03$  и  $0.39 \pm 0.05$ ,  $p < 0.05$ ), а уровень контекстных ориентировочных проявлений был снижен ( $1.29 \pm 0.16$  и  $0.74 \pm 0.09$ ,  $p < 0.05$ ). Удивительным с нашей точки зрения оказался тот факт, что распознавание отдельных звеньев и целостной структуры, соответствующей решению, происходили практически в отсутствии активных проявлений.

Повреждение дорсального гиппокампа внесло существенные изменения и в характеристику основных нервных процессов и их проявление (табл. 1). Присущая мышам данной линии исходная неуровновешенность этих процессов в сторону возбуждения при повреждении гиппокампа еще более усиливалась. Причем, изменения затрагивали как характеристики возбуждения, так и торможения.

Обнаруженная перестройка возбудительно-тормозных отношений повлияла на режим воспроизведения навыка. Оказалось, что устойчивость очага условнорефлекторного возбуждения была вдвое снижена относительно соответствующих показателей в контроле (табл. 1Б). Операция негативно сказалась и на способности быстро возвращаться к выполнению минимизированных вариантов: эпизоды высокой организованности возникали значительно реже (19.7 % и 42.2 % в опытной и контрольной группе соответственно,  $\lambda = 1,64$ ), имели меньшую продолжительность (Дурт) и перемежались более длительными и глубокими периодами неорганизованности ( $77.3 \pm 41,3$  % и 12.1 % от общего числа проб,  $\lambda = 1.63$  соответственно).

При анализе процесса обучения серии ложнооперированного контроля (Серия Л-К) не было выявлено значимых различий по сравнению с контрольной группой.

## РАЗДЕЛ 2. ВЛИЯНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДОРСАЛЬНОГО НРС НА СОХРАННОСТЬ СФОРМИРОВАННОГО НАВЫКА

Как показал информационный анализ, оперированные животные не только сохраняли четырехзвенную структуру сформированного пищедобывательного навыка, но и многократно воспроизводили его в пределах опыта. Несмотря на обширные повреждения, характер воспроизведения сформированного поведения соответствовал дооперационному уровню. Так, общая поведенческая эффективность ( $17.3 \pm 2.3$  и  $18.6 \pm 3.1$  для контроля и Об-НРС-группы), устойчивость условнорефлекторного возбуждения как мотивационная составляющая условнорефлекторного очага ( $4.4 \pm 0.5$  и  $4.3 \pm 0.4$ ), так и возможности последовательного воспроизведения ( $0.7 \pm 0.1$  и  $0.6 \pm 0.2$ ) оставались незатронутыми. Так же как в контроле, периоды высокоорганизованного ответа занимали от 3 до 6 проб, перемежаясь относительно короткими периодами дезорганизации навыка ( $0.64 \pm 0.12$  мин, 1-2 проб). Существенное отличие от контроля было обнаружено в качественном составе вариантов, которые использовали животные в пределах дезорганизации. Если в контроле периоды дезорганизации были представлены преимущественно повторами ( $0.82 \pm 0.11$ ), то в случае гиппокампэктомии – «половинчатыми» вариантами решениями типа ВхК+Вых ( $0.91 \pm 0.13$ ). Текстовый анализ поведения выявил, что в  $0.95 \pm 0.05$  случаев первая выполненная последовательность после операции соответствовала локальной побежке, несмотря на то, что до операции они практически не воспроизводились ( $0.02 \pm 0.01$ ). Именно после этого локальная тактика начинала устойчиво воспроизводиться в поведении с высокой вероятностью ( $0.52 \pm 0.05$ ), т.е. практически наравне с минимизированными решениями.

Таким образом, результаты исследования показали, что мыши с повреждением дорсального гиппокампа, несмотря на трудность задачи, были способны формировать многозвенный пищедобывательный навык в циклической форме. При этом операция не нарушала первичных механизмов памяти т.е. способности запечатлевать, хранить и воспроизводить полученную информацию.

### РАЗДЕЛ 3. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГИППОКАМПА НА ПЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОВЕДЕНИЯ.

Тест 1. *Характеристика поведения при изменении внутреннего состояния («тест на сытость»).* Оказалось, что в сытом состоянии у интактных мышей снижались все локомоторные и условнорефлекторные показатели (число проб, ошибок, подкреплений) и доля целенаправленных выполнений ( $0.92 \pm 0.10$  и  $0.66 \pm 0.08$ ,  $p < 0.05$ ), при этом резко возрастали как контекстные, так и активные проявления. При возвращении животных в условия 24-часовой пищевой депривации условнорефлекторные и локомоторные показатели возвращались к начальному состоянию. Основные эффекты последствия отражались в тактическом и психоэмоциональном аспектах поведения, сохраняясь на протяжении трех последующих опытов.

Метаболический фактор у оперированных мышей вызвал более выраженные изменения локомоторных, условнорефлекторных, тактических характеристик, при этом наблюдалась редукция психоэмоционального ответа. Существенно, что феномен последствия выразился в кратковременном облегчении процесса воспроизведения: мыши могли начинать работать с минимизированного варианта с первой пробы и удерживать его в течение 5-8 раз подряд.

Тест 2. *Особенности поведения при изменении пространственных условий среды (тест на «перегородку»).* В ответ на столкновение с преградой (перегородка в отсеке Ф, рис. 1) интактные и мыши с повреждением гиппокампа продемонстрировали способность к оперативной коррекции маршрута с сохранением исходного направления на предпочитаемую кормушку. Эта перестройка сопровождалась контекстными и активными психоэмоциональными появлениями, которые сохраняли высокие значения на протяжении 3-х последующих опытов после воздействия. Психоэмоциональное сопровождение у оперированных мышей было более слабым, при этом в течение трех последующих опытов, как и в случае теста 1, у мышей обнаруживался феномен облегчения процесса воспроизведения.

Тест 3. *Особенности развития угасательного торможения (отмена подкрепления в первой кормушке).* В течение пяти последовательных опытов отменяли подкрепление в первой предпочитаемой кормушке. Процесс переделки у контроля

начинался с того, что на протяжении двух опытов животные продолжали воспроизводить ранее сформированный вариант ВхК1К2+Вых, совершая эпизодические попытки начинать выполнение со второй подкрепляемой кормушки при сохранности исходной структуры навыка: например, первоначально – ЫА+Г+Т, затем ЫГ+АТ, и только после 4-8 попыток процесс угашения завершался – ЫГ+Т. На весь этот процесс потребовалось  $17.3 \pm 4.7$  проб и  $24.3 \pm 2.7$  ошибочных действий в течение двух опытов. Изменение структуры задачи сопровождалось определенными психоэмоциональными изменениями, преимущественно контекстными и активными.

Исследования показали, что у НРС-мышей проведение полноценной процедуры переделки оказалось невозможно в связи с тем, что уже после первого опыта происходило резкое падение мотивационной активности ( $14.2 \pm 1.8$  до переделки и  $4.3 \pm 0.9$  во время,  $p < 0.05$ ), снижение мышечного тонуса и гипотермия с  $31.1 \pm 0.4$  до  $19.8 \pm 1.7$  С, животные отказывались от подкрепления. Последующее проведение экспериментов не представлялось возможным.

Тест 4. Оценка пластичности поведения в ответ на изменение условий задачи (тест на чередование). Изменение состояло в том, что животным предлагали возможность многократного подкрепления в пределах пробы за счет чередования кормушек без необходимости выхода в свободное поле. Результаты показали, что интактные животные игнорировали возможность более легкого получения подкрепления и продолжали воспроизводить ранее сформированную структуру навыка. При этом изменение условий задачи вызывало достаточно выраженный психоэмоциональный ответ: изменялось количество как со стороны ориентационных и ориентировочных реакций, так и со стороны груминга и смещенных проявлений.

В отличие от контроля, как только у мышей с повреждением гиппокампа появлялась возможность получения многократного подкрепления в пределах одной пробы (через  $2.8 \pm 0.4$  проб), они тут же переключились на многократное посещение подкрепляемых кормушек. При этом они могли непрерывно совершать до 17 последовательных посещений кормушек (в среднем,  $8.8 \pm 0.9$ ). В дальнейшем мыши переключались на особый режим воспроизведения навыка – чередование ранее сформированного навыка с новым вариантом.

## **Глава II. Нейроэндокринные особенности познавательной деятельности**

### **РАЗДЕЛ 1. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ У ИНТАКТНЫХ МЫШЕЙ**

Сытый фон. Гормональный анализ сыворотки крови в контроле показал, что общее содержание исследуемых гормонов соответствовало  $2970.3 \pm 325.2$  нмоль/л. При этом в количественном отношении, по сравнению с другими гормонами, существенно преобладал лептин, промежуточное положение занимали кортикостерон

и грелин, а наименьшее содержание было у нейропептида Y (табл. 2). Коэффициент лептин/грелин соответствовал 5.3.

Таблица 2

Особенности гормональной активности при повреждении дорсального гиппокампа у мышей F1 (C57BL/6 x DBA/2) <sup>1</sup>

		Сытость	Голод	Обучение
Грелин	Контроль	349.07 ± 65.22	426.01±66.26	293.13±53.12 <sup>^</sup>
	НРС	732.58±65.22	1298.61±184.97**	462.18±72.67 <sup>^^</sup>
Лептин	Контроль	1838.63±112.23	1246.02±94.14**	1114.73±76.62
	НРС	2070.02±89.59	1071.61±78.87**	605.06±78.31 <sup>^^</sup>
Нейропептид Y	Контроль	0.09±0.02	0.16±0.03**	0.14±0.03
	НРС	0.20±0.05	0.36±0.08*	0.67±0.11 <sup>^^</sup>
Общий Т3	Контроль	12.9±0.99	10.45±1.35**	9.58±0.91
	НРС	12.49±1.07	9.22±0.79*	9.95±0.79
Общий Т4	Контроль	65.42±5.67	57.45±5.91*	40.97±2.67 <sup>^</sup>
	НРС	42.57±6.34*	64.43±5.24**	36.41±5.28*
Кортикостерон	Контроль	691.00±53.05	693.57±42.96	680.21±33.18
	НРС	878.80±50.04	829.43±75.40	779.50±49.60
Тестостерон	Контроль	13.19±1.36	8.19±0.90**	4.57±0.46 <sup>^^</sup>
	НРС	8.10±0.62	7.53±0.84	9.01±0.75

<sup>1</sup> – Показан доверительный интервал, \* –  $p < 0.05$  и \*\* –  $p < 0.01$  достоверные отличия по сравнению с сытым фоном, <sup>^</sup> –  $p < 0.05$  и <sup>^^</sup>  $p < 0.01$  по сравнению с голодным фоном.

Голодный фон. Состояние голода (24 ч) сказалось на характере гормонального ответа: общий уровень содержания гормонов снизился до  $2435.7 \pm 119.2$  нмоль/л, что составило 82% от исходного уровня (табл. 2). Большинство исследуемых гормонов, за исключением грелина и кортикостерона, проявили высокую чувствительность к состоянию безусловного центра. При этом характер гормонального ответа по сравнению с сытым фоном оказался разнонаправленным: в то время как содержание лептина, тиреоидных гормонов и тестостерона достоверно снижалось, уровень нейропептида Y повышался. Коэффициент лептин/грелин снизился относительно контрольного уровня до 2.9 за счет изменения содержания лептина.

Обучение. По сравнению с голодным состоянием обучение внесло определенные изменения в гормональный ответ: лептин, нейропептид Y, общий Т3 и кортикостерон сохранили уровень голодного фона, а грелин, Т4 и тестостерон отреагировали снижением уровня своего содержания. Коэффициент лептин/грелин повысился относительно уровня голода до 3.6 за счет уменьшения содержания грелина.

Таким образом, гормональная система оказалась чувствительной как в отношении метаболических сдвигов (состояние голода), так и в отношении информационной нагрузки (обучение на фоне голода). При этом качественная структура гормонального рисунка (гормональный баланс) оставалась сохранной, независимо от функциональных проб.

## РАЗДЕЛ 2. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ НРС.

Сытый фон. Операция серьезно повлияла на гормональную активность. У животных в состоянии сытости общее содержание исследуемых гормонов достоверно повысилось до  $3766.6 \pm 353.2$  нмоль/л ( $2970.3 \pm 325.2$  в контроле,  $p < 0.05$ ). При этом, гормональный «баланс» сохранялся: количественно преобладал лептин, промежуточное положение занимали кортикостерон и грелин, наименьшая концентрация в сыворотке крови была у нейропептида Y. Достоверно возросло содержание грелина, лептина, нейропептида Y, тестостерона, тогда как T3 оставались на уровне контроля, и только концентрация тестостерона и T4 снижались (табл.2).. Коэффициент лептин/грелин снизился в два раза относительно такового у интактных животных и составил 2.8.

Голодный фон. Смещение метаболического состояния в случае частичной гиппокампэктомии, в отличие от контроля, привело к изменению гормонального «баланса»: количественно преобладал грелин, промежуточное положение занимали лептин и кортикостерон, положение остальных гормонов соответствовало контролю. При этом реакция на пищевую депривацию со стороны исследуемых гормонов была неоднородной. Содержание тестостерона и кортикостерона сохранялось на уровне, соответствующем сытому фону, уровень нейропептида Y, грелина и T4 возрастал по отношению к сытости в 1.8 раз, а секреция лептина и T3 достоверно снизилась (табл. 2). Коэффициент лептин/грелин уменьшился относительно сытого фона более чем в 3 раза и составил 0.83, что в 3.5 раз ниже, чем соответствующие показатели в состоянии пищевой депривации у интактных мышей.

Обучение. Информационная нагрузка привела к изменению гормонального рисунка и смещению баланса относительно уровня голода: в плазме крови количественно преобладали кортикостерон и лептин, промежуточное положение занимал грелин, положение остальных гормонов соответствовало контрольному балансу. При этом резкое снижение содержания грелина и лептина сочеталось с повышением уровня нейропептида Y. В этой ситуации тиреоидные гормоны, кортикостерон и тестостерон оставались на уровне, характерном для голодного

состоянии. Коэффициент лептин/грелин увеличился относительно голода до значения 1.3, что составило 36 % от соответствующего уровня в контроле.

### РАЗДЕЛ 3. СОПРЯЖЕННОСТЬ АКТИВНОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО АНСАМБЛЯ С ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Использование кластерного анализа показало, что если в контроле исследуемый мультигормональный ансамбль характеризовался устойчивыми связями, независимо от функционального состояния, то при повреждении гиппокампа, степень организованности ансамбля под влиянием когнитивного фактора резко ослаблялась. Вне зависимости от целостности гиппокампа, наиболее тесные синергетические связи были обнаружены между стероидными, тиреоидными гормонами и лептином (группа обозначена нами как  $\alpha$ -кластер). При сохранности  $\alpha$ -кластера степень близости различных гормонов, а также характер взаимоотношений с грелином и нейропептидом Y зависели не только от метаболических и когнитивных факторов, но и от целостности гиппокампа.

При оценке сопряженности гормонального ансамбля с различными проявлениями ВНД выяснилось, что вне зависимости от целостности гиппокампа, гормональная активность наиболее четко отражалась в параметрах основных нервных процессов: возбуждения и торможения. Причем характер этой корреляции был высокодифференцированным: каждая из характеристик основных нервных процессов (табл. 1) характеризовалась независимым корреляционным рисунком с высокими показателями корреляции ( $r = 0.77 - 0.93$ ,  $p < 0.05$ ) с несколькими гормонами разной природы. В отличие от физиологического уровня, сопряженность гуморального и условнорефлекторного уровней зависела от целостности гиппокампа, показатели корреляции имели более низкие значения. Наименее тесные связи как у интактных, так и у оперированных мышей были обнаружены между гормональным и психоэмоциональным уровнем.

Морфологический анализ серий с повреждением гиппокампа до начала обучения (НРС-Об), после окончания обучения (Об-НРС), содержащихся в условиях доступа пищи (НРС-С), и при пищевой депривации (НРС-Г) ( $n = 80$ ) показал, что по истечении послеоперационного и экспериментального периода (20-30 суток) на месте повреждения образовывался плотный соединительнотканый рубец объема 1-1.3 мм<sup>3</sup>. При этом признаки воспаления в области послеоперационного шрама не были обнаружены. Билатеральные повреждения дорсального гиппокампа были обнаружены у 88.7 % оперированных животных ( $n = 71$ ), при этом очаг разрушения охватывал область 1-1.1 мм<sup>3</sup> ( $31.4 \pm 5.1$  % от объема дорсального НРС), начинаясь на уровне вентромедиального ядра гипоталамуса (-1.5 от брегмы) и заканчиваясь на уровне



дорсальной части преамиллярных ядер (-2.8 от брегмы), охватывая преимущественно области аммонового рога CA1 и CA3 а также пиломорфный и гранулярный слои зубчатой фасции (PoDG, GrDG). У 6 животных очаг разрушения располагался выше и затрагивал мозолистое тело и латеральную часть париетального ассоциативного неокортекса (LPtA). У трех животных, кроме полей CA1 и CA3, было унилатерально затронуто медио-дорзальное ядро таламуса, поэтому они не учитывались при анализе данных.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В последнее время наметилась четкая тенденция сочетать сложные, подчас трудоемкие и дорогостоящие молекулярно-физиологические методы анализа (Paz et al., 2013; Ando et al. 2014; Girardeau, Inema, Buzsáki, 2017) с упрощенными способами оценки результатов. Исследователи, отказываясь от сложных проблемных поведенческих ситуаций, предпочитают повышать валидность исследования разнообразием простых тестов – открытое поле, водный тест Морриса, гипонеофагия, приподнятый, крестообразный, U-образный восьми лучевой лабиринт, черно-белый рукав и другие (Deacon et al, 2002). Ярким примером актуальных методических тенденций является порождение всевозможных «коротких модификаций» и без того упрощенных методических схем (Lehman et al., 2009), в связи с чем различные этапы познавательной деятельности описываются как «разные модели». Быстрое получение конечного ответа приводит к тому, что исследователь не имеет возможности наблюдать динамику обучения.

В свое время Л.Г. Воронин (1979) на основе сравнительно-физиологического материала продемонстрировал, что в простых ситуациях скорость формирования условнорефлекторного ответа едина у всех животных и не зависит от уровня организации мозга. Именно поэтому им была сформулирована идея о необходимости привлечения сложных модельных ситуаций, системно учитывающих различные стороны проявления ВНД для возможности исследования скрытых внутренних процессов, обуславливающих поведение.

В связи с этим, в нашей работе была использована экспериментальная среда с синтаксической (3.6\*10<sup>2</sup> простых решений) и семантической (840 простых решений) сложностью, в которой животному предлагалось решить пищедобывательную задачу в условиях свободного выбора (Никольская, Дыдик, Серебрякова, 1990). Символьная запись последовательности действий позволила реконструировать события аналитико-синтетического процесса, т.е. процесс распознавания информации о задаче, самоорганизации навыка и его воспроизведения. Благодаря этому удалось, вопреки распространенному мнению (Broadbent, Squire, Clark, 2017), показать, что у

интактных и НРС-мышей стратегия образования пищедобывательного поведения в циклической форме – от образования ассоциации к последующему преобразованию ее в структуру поведения – оказалась единой.

Тем не менее, наличие общего принципа не исключало вариативности способов его реализации, зависящей от внутренней генотипической архитектуры процесса (Воронин, Никольская, 1979). Если интактные мыши приходили к конечной структуре навыка путем выбора оптимального решения из множества возможных в результате аналитико-синтетического процесса, то оперированные мыши – за счет использования исходно запечатленной ассоциативной последовательности, длина которой подвергалась в процессе угашения укорочению «с конца» до маршрута, удовлетворяющего принципу минимума действия.

Такие закономерности познавательной деятельности в контроле, как отставленность использования ассоциации ВхККВых в качестве решения от момента ее образования, необходимость порождения многообразия различных вариантов прочтения задачи, последующего сравнения и выбора в пользу адекватного варианта, способность воспроизводить навык в измененных пространственных условиях, позволяют нам рассматривать этот сценарий обучения в качестве *когнитивно-обусловленного* (Келер, 1998, Толмен, 2005). Благодаря дополнительным поведенческим тестам удалось установить, что результат аналитико-синтетического процесса состоял в преобразовании ситуационно-обусловленного образа пространства (Левин, 2001) в его векторное представление (Бериташвили, 1974), что коррелирует с гипотезой о когнитивной карте (Eichenbaum et al., 1999).

В то же время такие факты у мышей с повреждением гиппокампа, как отсутствие рефлекса настороженности, практически полное исчезновение пассивных проявлений на фоне повышенной возбудимости ЦНС, ассоциирование маршрута в длинную последовательность, способность использовать ее «сходу» в качестве целенаправленного выполнения, позволяют отнести данный тип обучения к *ассоциативно-обусловленному* (Thorpe, 1963). Навязчивое воспроизведение запечатленной ассоциированной последовательности действий, отсутствие генерализованного поиска вариантов решения задачи свидетельствовали, что запечатленная ассоциация приобретала признаки структуры поведения в «обход» аналитико-синтетического процесса. Стабилизация когнитивной картины с момента сенситизации, неугашаемость навязчивых возвратов, инертность нервных процессов, позволяли сделать вывод о «жесткости» образовавшегося навыка, несмотря на условия свободного выбора; этот феномен имел сходные черты с импринтингом, описанным Лоренцом (Lorenz, 1937).

В связи с обнаруженными различиями в истории обучения у оперированных и контрольных мышей возникает необходимость соотнести полученные факты с данными литературы. Исходя из наиболее распространенной классификации типов обучения, предложенной У.Торпом (Thorpe, 1963) и уточненной в более поздних работах (Батуев, 1987; Зорина, Полетаева, Резникова, 1999) противопоставляются две формы обучения: ассоциативная (Павлов, 1973; Конорски, 1970) – однозначное соответствие реакции условному стимулу и когнитивно-обусловленная (Келер, 1998, Беритов, 1969; Крушинский, 1986; Бернштейн, 1990) – улавливание закономерности между объектами и явлениями внешней среды. Однако, тормозная фаза, формирующаяся в результате аналитико-синтетического процесса в условиях временной задержки подкрепления в классической модели И.П.Павлова (отставленный УР), на наш взгляд, полностью соответствует когнитивному типу обучения (Thorpe, 1963). Примечательно, что в современных исследованиях аналогичная поведенческая модель описывается в терминах когнитивно-обусловленного торможения (Funahashi, Takeda, 2002; Getzmann et al., 2017). Сходство начальной фазы обучения у интактных и оперированных мышей, а именно, наличие процесса сенситизации, с учетом данных литературы позволяет высказать предположение о том, что в основе любого познавательного процесса лежит феномен ассоциации, и в этом смысле, возможно, более корректно говорить не об ассоциативном обучении, а об ассоциативной фазе обучения, как необходимом, но не достаточном условии любого обучения, как было сформулировано в работах К.А. Никольской (2010).

Данные, полученные при изучении гормонального ансамбля, с нашей точки зрения, позволяют приблизиться к пониманию сущности изменений основных свойств ВНД, спровоцированных гиппокампэктомией. Оказалось, что, вопреки доминирующим представлениям (Davidson, Jarrard 1993), изучаемые гуморальные факторы были высоко чувствительны по отношению к различным функциональным состояниям организма, причем это относится как к отдельным гормонам, так и к функциональным связям в структуре мультигормонального ансамбля, выявленного с помощью кластерного анализа. Наиболее четкое отражение гормональной активности в параметрах основных нервных процессов среди всех рассмотренных уровней ставит вопрос о правомочности поиска прямых коррелятов между гуморальной активностью и ментальными процессами («гормон аппетита» Davidson et al., 2007, «гормон счастья», «вещество удовольствия» - Worley, 2017).

Согласно Л.А. Орбели, устойчивость функционирования организма в различных состояниях обеспечивается специфическими адаптивными механизмами, требующими затраты энергии (Орбели, 1945). Наличие чувствительности различных

классов изучаемых гормонов в отношении состояния пищедобывательной мотивации (обучение) важно с точки зрения обеспечения непрерывности поддержания необходимого энергетического обеспечения когнитивного процесса. В случае повреждения субстрата ЦНС сужаются возможности устойчивого энергетического обеспечения. Неожиданное облегчение процесса воспроизведения в результате дополнительной психонервной стимуляции вне зависимости от провоцирующего фактора (тест на сытость, тест на перегордку) указывало на то, что наблюдаемые трудности воспроизведения могли быть связаны с мотивационно-энергетическим дефицитом. Феномен психоэмоциональной редукции в сочетании с пониженной мотивационной активностью, устойчиво наблюдаемые при повреждении гиппокампа как до, так и после обучения, могли быть обусловлены пониженными энергетическими возможностями поврежденного субстрата – этим и определялся ассоциативный путь обучения в условиях редукции оценочной составляющей (Симонов, 1987; Vandercammen et al., 2014)

Открытие в гиппокампе, как и в других лимбических структурах рецепторов к огромному количеству гуморальных факторов (Lathe, 2001), наличие систем синтеза и утилизации некоторых гормонов (Hojo et al., 2014), сохранение прижелудочкового положения гиппокампа в эволюционном ряду (Lathe, 2001) легли в основу гипотезы (Davidson et al., 2007), согласно которой гиппокамп – это компилятор, перекодирующий гуморальные сигналы в адаптивные поведенческие ответы. Следует подчеркнуть, что данная концепция строится на следующих допущениях: 1) гиппокамп имеет непосредственное отношение к процессам памяти, т.е. к процессу ассоциирования экстеро-и интероцептивных стимулов и формированию на их основе адаптивных поведенческих программ, 2) гиппокамп критичен для перевода гуморальных сигналов в поведенческие, поскольку пациенты с поражениями этой структуры не могли правильно определить собственный уровень голода (Corkin, 2002), а оперированные крысы не были способны к формированию адекватного пищевого поведения при изменении внутреннего состояния (Davidson, Jarrard, 1993; Hsu et al., 2016).

Однако результаты нашей работы не позволяют полностью принять концепцию Т. Девидсона. Факты, полученные в рамках сложной проблемной ситуации: сохранность феномена пространственного импринтинга (Серкова и др., 2012), четкие признаки самоорганизации в сложном многоальтернативном лабиринте, способность перестраиваться при изменении условий на фоне психоэмоциональной уплощенности в отсутствии гиппокампа (Serkova et al., 2016) свидетельствуют, по нашему мнению, что гиппокамп не имеет прямого отношения к процессам запечатления и сохранности памятного следа. Наличие чувствительности изучаемого гормонального ансамбля как

в отношении «пассивного» голода, так в состоянии пищедобывательной мотивации, адекватная перестройка сформированного навыка в тесте на изменение внутреннего состояния, позволяют внести определенную коррекцию в идею Т. Девидсона.

Полученные нами данные позволяют сформулировать предположение о том, что основное участие гиппокампа в познавательной деятельности связано с обеспечением нервно-гуморальной сопряженности для функционирования основных процессов высшей нервной деятельности.

## **ВЫВОДЫ**

1. Мыши F1 (C57BL/6 x DBA/2) в норме и при повреждении CA1-CA3 dHPC в условиях свободного выбора смогли распознать проблемную пищедобывательную задачу, сформировать четырехзвенный пищедобывательный навык в циклической форме в многоальтернативной среде, и многократно его воспроизводить в течение опыта.

2. При сохранности стратегии обучения операция принципиально изменила способ достижения конечного результата: если интактные мыши приходили к нему путем выбора оптимального решения в результате аналитико-синтетического процесса, то оперированные мыши – за счет запечатления исходной ассоциации без осуществления процесса выбора из равновероятных вариантов решения задачи.

3. Повреждение дорсального гиппокампа привело к усилению неуравновешенности исходных нервных процессов в сторону преобладания возбуждения, повысило ассоциативные возможности ЦНС, неустойчивость и инертность условнорефлекторного ответа – переход из неорганизованного поведения в организованное на этапе реализации навыка.

4. Гиппокампэктомия сопровождалась психоэмоциональной «уплощенностью» – сужением числа пассивных и активных классов реакций и их частоты вне зависимости от того, на каком этапе обучения производилась операция.

5. Повреждение дорсального гиппокампа привело к повышению базового уровня содержания гормонов в сыворотке крови, повлияло на архитектуру связей внутри мультигормонального ансамбля и характер ответа гормонов в ряду сытость-голод-пищевая мотивация.

6. Вне зависимости от целостности гиппокампа гормональный ансамбль из всех исследованных уровней функционирования ВНД наиболее четко коррелировал с характеристиками основных нервных процессов – возбуждения и торможения.

7. Полученные факты позволяют высказать гипотезу о том, что основная роль гиппокампа в познавательной деятельности состоит в обеспечении нервно-гуморальной сопряженности, обеспечивающей оптимальные энергетические условия для функционирования основных процессов высшей нервной деятельности.

#### СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

##### **Статьи в отечественных журналах, входящих в перечень Skopus, Web of Science**

1. **Серкова В.В. (Толченникова В.В.),** Никольская К.А., Еремина Л.В. Гиппокамп как организатор оперативного внимания // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 2015. — № 6. — С. 678–688. ( **Skopus**, ВАК, РИНЦ, Импакт-фактор 0.584)
2. Кондашевская М.В., Диатроптов М.Е., Понаморенко Е.А., **Серкова В.В. (Толченникова В.В.),** Никольская К.А. Особенности адаптивных реакций иммунной и эндокринной системы у самцов мышей F1 (C57BL/6xDBA/2) при пищевой депривации, когнитивном напряжении и в условиях обогащенной среды // Иммунология. — 2015. — Т. 36, № 4. — С. 206–210. .( **Skopus, Web of Science**, ВАК, РИНЦ, Импакт-фактор 0.517)
3. Никольская К.А., Кондашевская М.В., **Серкова В.В. (Толченникова В.В.),** Диатроптов М.Е. Системные эффекты тестостерона: гормонально-поведенческий аспект // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2015. — Т. 160, № 11. — С. 565–567. (**Web of Science**, ВАК, РИНЦ, Импакт-фактор 0.634)
4. **Серкова В.В. (Толченникова В.В.),** Никольская К. А. Влияние пространственного запечатления на развитие познавательного процесса у взрослых животных // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. — 2013. — Т. 99, № 12. — С. 1366–1377. (**Skopus**, ВАК, РИНЦ, Импакт-фактор 0.584)

##### **Статьи в отечественных журналах, входящих в перечень ВАК**

1. **Серкова В.В. (Толченникова В.В.),** Никольская К.А. , Еремина Л.В. , Кондашевская М.В. Роль гиппокампа в проявлении гормонального ответа при различных состояниях пищевой активности // Фундаментальные исследования. — 2014. — Т. 8, № 2. — С. 105–109. (**ВАК**, РИНЦ, Импакт-фактор 0.582)
2. **Серкова В.В. (Толченникова В.В.),** Никольская К.А. Участие гиппокампа в гормональной регуляции пищевой активности // Международный научно-исследовательский журнал. — 2014. — Т. 2, № 21. — С. 62–65. (**ВАК**, РИНЦ, Импакт-фактор 0.141)

##### **Тезисы конференций**

1. **Серкова В.В. (Толченникова В.В.),** Никольская К.А. Эффекты психоэмоциональной редукции при повреждении гиппокампа у мышей гибридов F1(C57BL/6xDBA/2) // III

- Всероссийская молодежная конференция "Нейробиология интегративных функций мозга". Санкт-Петербург, 2017. С. 24–25.
2. Никольская К.А., Серкова В.В. (Толченникова В.В.), Кондашевская М. В. Особенности нейроэндокринного состояния в зависимости от пищевой активности крыс // Нейронаука для медицины и психологии: 11 Международный междисциплинарный конгресс. Судак, Крым, Россия, 2015. – С. 296–297.
  3. Никольская К.А., Серкова В.В. (Толченникова В.В.), Кондашевская М. В. Психонейроэндокринные эффекты гиппокампа // III Всероссийская конференция с международным участием "Гиппокамп и память: норма и патология". Пущино-на-Оке, 2015. – С. 54–55.
  4. Серкова В.В. (Толченникова В.В.), Никольская К.А., Кондашевская М.В. Морфофункциональные характеристики коркового вещества надпочечников мышей F1(C57BL/6xDBA/2) при гиппокампэктомии в условиях функциональной нагрузки // Тезисы докладов конференции "Морфогенез в индивидуальном и историческом развитии: гетерохронии, гетеротопии и аллометрия", Москва, 2014. –С. 258–261.
  5. Серкова В.В. (Толченникова В.В.), Никольская К.А. Какое отношение гиппокамп имеет к процессу памяти? // Шестая международная конференция по когнитивной науке, Калининград, 2014, – С. 551-553.
  6. Nikolskaya K.A., **Serkova V.V.**, Eremina L.V. Is it reasonable to have two different ontogenetic memory mechanisms in the living system? // International C.I.A.N.S Conference 2014, Venice, Italy, – V. 56, № 1-2, –P.45.
  7. Серкова В.В. (Толченникова В.В.), Никольская К.А. Негативное состояние, спровоцированное особенностями памятного следа. // Восьмой Международный Междисциплинарный конгресс «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, Крым, Украина, 2013, – С. 25-26.
  8. Серкова В.В. (Толченникова В.В.), Никольская К.А. К вопросу о кратковременной стадии во временной структуре памяти. // Пятая международная конференция по когнитивной науке, Калининград, 2012, Т.2., –С. 622-623.
  9. Толченникова В.В. Особенности поведения, организованного на основе импринтинга пространственной информации во взрослом состоянии. // XIX Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов-2012", Москва, Россия, 2012, – С. 56-58.
  10. Berezhnoy D., **Serkova V.**, Nikolskaya K. Semiotics as an instrument for animal cognition research: Experimental study. // Gatherings in Biosemiotics, 2012 V.11, – P. 164.
  11. Серкова В.В. (Толченникова В.В.), Бережной Д.С., Никольская К.А. Феномен импринтинга в отсутствии гиппокампа. // Вторая Всероссийская конференция «Гиппокамп и память», Пущино-на-Оке, 2012 – С. 55-56.
  12. Серкова В.В. (Толченникова В.В.), Бережной Д.С. Импринтинг как универсальный механизм фиксации информации. // XV научная школа-конференция молодых ученых по физиологии ВНД и нейрофизиологии, Москва, 2011, – С. 34-35.