

АНГИОТЕНЗИНЫ В ЦЕНТРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМАХ РЕАЛИЗАЦИИ ПИТЬЕВОЙ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ РИСКОВОГО ПОВЕДЕНИЯ

© Р.Я. Власенко¹, А.В. Котов²

ФГБОУ ВО Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого,
Великий Новгород, Россия (1)

ФГБУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина
РАН, Москва, Россия (2)

Цель. Провести сравнительный анализ особенностей питьевой инструментальной активности у крыс с различными проявлениями рискованного поведения до и после внутримозгового введения им равнорезультативных дипсогенных доз ангиотензинов. **Материалы и методы.** Работа была выполнена на 19 крысах-самцах породы Вистар массой 250-300 г. Все манипуляции с животными соответствовали международным этическим рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. Под эфирным наркозом крыс предварительно скальпировали: удаляли мягкие ткани и надкостницу. Через трепанационное отверстие в боковой желудочек мозга крысы вводили канюлю. Длина каждой канюли составляла 8 мм, внутренний диаметр 0,8 мм. Канюли имели ограничитель на расстоянии 3,5 мм от вживляемого конца. Каждому животному вживляли одну канюлю в боковой желудочек мозга справа или слева, согласно координатам стереотаксического атласа для крыс (Л.Д. Пеллегрини с соавт., 1979) (AP= +1.0; L= 2; N= 2.5). Микроинъекции веществ в мозг выполняли ненаркотизированным животным с помощью микрошприца объемом 5 мкл («Hamilton», США). С целью внутрижелудочковых микроинъекций использовали ангиотензин-II, ангиотензин-III и [des-Asp¹]-ангиотензин-I («Sigma», США). **Результаты.** В статье описаны механизмы реализации питьевой инструментальной активности у крыс с различными проявлениями рискованного поведения. С позиций общей теории функциональных систем академика П.К. Анохина обсуждаются эффекты применения «равнорезультативных» доз ангиотензинов в инициации специфических паттернов питьевого поведения животных. Риск рассматривается как самостоятельный компонент системной организации целенаправленного поведения организма. Показано, что «интегральный паттерн индивидуального поведения» крыс избирательно модулируется ангиотензином-II и ангиотензином-III. Эта избирательность имеет узкую направленность и проявляется индивидуально, в зависимости от фоновой активности животных. **Выводы.** Ангиотензин-II и ангиотензин-III в зависимости от исходного уровня интенсивности инструментальной активности (с различными проявлениями рискованного поведения) животных вовлекаются в инициацию полноценного «интегрального паттерна индивидуального питьевого поведения», либо участвуют в направленной модуляции сложного целенаправленного поведения, которая проявляется путем увеличения дипсогенного эффекта. Одновременно [des-Asp¹]-А-I не участвует в механизмах воспроизведения приобретенных питьевых инструментальных навыков, а индуцирует только механизмы инициации врожденных индивидуальных форм питьевого поведения.

Ключевые слова: риск, ангиотензины, доминирующая мотивация, целенаправленное поведение.



ANGIOTENSINS IN THE CENTRAL MECHANISMS OF DRINKING INSTRUMENTAL ACTIVITY OF RATS WITH DIFFERENT MANIFESTATIONS OF RISK BEHAVIOR

R.Ya. Vlasenko¹, A.V. Kotov²

Novgorod State University named after Yaroslav the Wise, Velikiy Novgorod, Russia (1)
Scientific Research Institute of Normal Physiology named after P.K. Anokhin,
Moscow, Russia (2)

Aim. To carry out a comparative analysis of characteristics of drinking instrumental activity in rats with different manifestation of risk behavior before and after intracerebral introduction of equally productive dipsogenic doses of angiotensins. **Materials and Methods.** The work was conducted on 19 Wistar male rats of 250-300 g mass. All manipulations with animals were performed in accordance with the international ethic recommendations on biomedical research with use of animals. All rats were preliminarily scalped under ether anesthesia with removal of soft tissues and periosteum. The cannulae were introduced into rat's brain through the trephine opening in the lateral ventricle. The length of each cannula was 8 mm, the internal diameter – 0.8 mm. All cannulae had a special restrictor at the distance of about 3.5 mm from the implantable end. Each animal was implanted one cannula into the lateral ventricle of the brain on the right or left side according to the coordinates of stereotaxic atlas for rats (L.D. Pellegrino at al., 1979) (AP = +1.0; L= 2; H= 2.5). Microinjections of substances were made into the brain of non-narcotized animals using a microsyringe of 5 μ L volume («Hamilton», the USA). For intraventricular microinjections, angiotensin-II, angiotensin-III and [des – Asp1]-angiotensin-I («Sigma», the USA) were used. **Results.** In the article the mechanisms of realization of drinking instrumental activity in rats with different manifestations of risk behavior are described. In view of P.K. Anokhin's general theory of functional systems, the effects of application of «equally productive» doses of angiotensins on initiation of specific patterns of drinking behavior in rats are discussed. Risk is considered as an independent component of systemic organization of purposive behavior of an individual. It is shown that the «integral pattern of individual behavior» of rats is selectively modulated by angiotensin-II and angiotensin-III. This selectivity has a narrow focus and individual manifestations, depending on the background activity of the animals. **Conclusion.** Depending on the initial level of the intensity of instrumental activity of the animals (with different manifestations of risk behavior), angiotensin II and angiotensin III are involved into initiation of full-scale «integral pattern of individual drinking behavior» or participate in the directed modulation of complex purposive behavior manifested by enhancement of dipsogenic effect. At the same time, [des – Asp1]-angiotensin-I does not participate in the mechanisms of reproduction of the acquired drinking instrumental habits but induces only mechanisms of initiation of congenital individual forms of drinking behavior.

Keywords: *the risk, angiotensins, dominating motivation, purposeful behavior.*

Согласно взглядам выдающегося отечественного физиолога, академика П.К. Анохина, системообразующим фактором функциональной системы любого уровня является полезный приспособительный результат деятельности, который можно коли-

чественно оценить [1]. Риск позволяет прогнозировать исход ситуации, в которой оказался организм и обладает свойством измеримости [2], выполняя целый ряд функций: стимулирующую, аналитическую, регулируемую и защитную [3,4]. Ситуация неоп-

ределенности побуждает индивида к действию в ситуации выбора, с другой – риск предоставляет организму возможность оценить полезность (опасность) этого выбора. Пытаясь устранить рискованную ситуацию, индивид совершает выбор и реализует цель в поведенческом акте с последующей эмоциональной оценкой достигнутого результата [5-7]. А. П. Альгин [6] определяет риск «... как деятельность, связанную с преодолением неопределенности в ситуации неизбежного выбора, в процессе которой имеется возможность количественно и качественно оценить вероятность достижения предполагаемого результата, неудачи и отклонения от цели».

В нашей работе проведен сравнительный анализ индивидуально-типологических особенностей поведения крыс до и после внутримозгового введения им равнорезультативных дипсогенных доз ангиотензинов. Ключевым критерием, положенным в основу индивидуально-типологической классификации особенностей поведения крыс, явилась исходная интенсивность их поведения в эксперименте, определяемая количеством инструментальных актов, завершающихся потреблением воды.

Материалы и методы

Работа была выполнена на 19 крысах-самцах породы Вистар массой 250-300 г. Все манипуляции с животными соответствовали международным этическим ре-

комендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. Под эфирным наркозом крыс скальпировали, вживляли канюлю в боковой желудочек мозга по координатам стереотаксического атласа для крыс Л.Д. Пеллегрини с соавт., 1979 г. (А = +1,0; L = 2; Н = 2,5). Внутривентрикулярные микроинъекции ангиотензинов («Sigma», США) выполняли ненаркотизированным животным с помощью микрошприца объемом 5 мкл («Hamilton», США).

Для обучения крыс инструментальному навыку использовали автоматизированное устройство – АУ (Швадченко А.В., Щербина А.П., и др., 1992), позволяющее объективно оценивать у крыс последовательное выполнение этапов поведенческих актов, направленных на получение порций воды.

Обучение начинали с помещения животного в стартовый бокс, где крыса случайным путем находила вход на тредбан, преграждаемый подвижной шторкой. Затем крыса совершала побег, достигнув вращающегося диска в манипуляторном боксе, который она должна была повернуть на определенный угол таким образом, чтобы переместить к себе поилку. После потребления воды крысы должны вернуться обратно в стартовый бокс и повторить целенаправленный акт вновь. Принципиальная схема АУ представлены на рисунке 1.

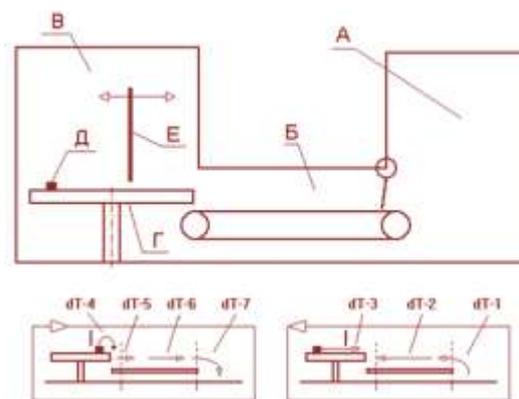


Рис. 1. Общий вид и схема установки:

А – стартовый бокс; Б – блок «тредбан»; В – «манипуляторный» бокс;
Г – вращающийся диск; Д – поилка с расположенной на ней сигнальной лампой;
Е – передвижная шторка

Во время периода обучения крысы находились на режиме фиксированного подкрепления, т.е. получали воду в течение 15 минут один раз в сутки после ежедневных манипуляций в установке. Пищу животные получали без ограничений. Определяли временные показатели поведенческих актов у животных: dT-1 – латентный период выхода на тредбан; dT-2 – период с момента выхода на тредбан до принятия позы «манипуляции»; dT-3 – время с начала «манипуляции» до начала потребления воды; dT-4 – собственно время потребления воды; dT-5 – время с момента прекращения потребления воды до выхода из позы «манипуляции»; dT-6 – время возвращения на вход в тредбан; dT-7 – время перехода с тредбана в стартовый бокс. При оценке периодов поведенческого акта (от dT-1 до dT-7) определяли их абсолютные значения в с. Время тестирования животных в АУ каждый раз составляло 10 минут. Кроме того, у крыс регистрировали количество результативных инструментальных актов, инициаций актов груминга и вертикальных стоек, а также количество попыток преодоления препятствий на пути к достижению воды. Полученные данные поведенческих экспериментов обрабатывали с использованием параметрического t-критерия Стьюдента для выборок с нормальным распределением.

Затем животным с различными проявлениями рискованного поведения, получавшим воду и пищу *ad libitum*, вводили в боковые желудочки мозга «равнорезультативные» по количеству потребления воды дозы ангиотензинов: ангиотензина-II (А-II) – 300 нг, ангиотензина-III (А-III) – 350 нг и [des-Asp1]-ангиотензина-I ([des-Asp1]-А-I) – 400 нг («Sigma», США). «Равнорезультативные» дозы ангиотензинов, иницирующие при введении в боковые желудочки мозга крыс потребление равных объемов воды были подобраны в наших исследованиях ранее [8]. В качестве растворителя указанных веществ использовали физиологический раствор (0,9% NaCl), объем каждой микроинъекции составлял 3 мкл. Введение физиологического раствора и

растворенных в нем веществ осуществляли медленно в течение 15-20 с.

Результаты и их обсуждение

По результатам эксперимента всех крыс разделили на 3 группы. В 1 группу вошли животные (n=2, m=34 – количество побегов в АУ), поведение которых исходно было неактивным и характеризовалось выполнением не > 2-х инструментальных актов, задержкой на тредбане (dT-7↑) при возвращении в стартовый бокс и высоким уровнем видоспецифической активности (груминг, стойки). При введении животным «равнорезультативной» дозы А-II, наблюдали воспроизведение ими того же количества полноценных инструментальных питьевых актов, снижение времени выхода с тредбана в стартовый бокс (dT-7↓), увеличение времени приема воды (dT-4↑); время выхода животного из стартового бокса на тредбан (dT-1) не изменялось. Учитывая индивидуальные особенности данных особей, можно констатировать, что А-II не только воспроизводил характерные черты выполнения питьевого инструментального паттерна поведения, но и способствовал выполнению животными оптимального алгоритма достижения полезного результата деятельности (прием воды, $p > 0,05$ – по отношению к фону). Согласно сложившейся стратегии и результативности целенаправленного питьевого поведения крысы 1 группы были обозначены как «нерискующие».

Во 2 группу были включены крысы (n=10, m=86 – количество побегов в АУ), питьевая активность которых была умеренной (не более 5 актов), обозначены как «осторожные» с «прагматичной» стратегией поведения. У этих животных отмечались высокие значения времени выполнения этапов dT-4 и dT-7. Некоторым крысам (n=5, m=43- количество побегов в АУ) этой группы осуществляли внутримозговые микроинъекции А-II. Показатель dT-7 снижался, т.е. сокращалось время выхода с тредбана в стартовый бокс, в отдельных сессиях, увеличивалось время потребления воды (dT-4 ↑- $p < 0,05$), период

выхода из стартового бокса на тредбан оставался неизменным (dT-1). У крыс 2 группы сокращались «обращения» к пустой поилке, уменьшалось также количество «обращений» к шторке ($p < 0,05$). Показатели груминга в ответ на внутримозговое введение А-II недостоверно возрастали ($p > 0,05$, по сравнению со значениями в фоновом периоде). Введение [des-Asp¹]-А-I крысам этой группы не сопровождалось воспроизведением у них инструментального навыка (длительность периода dT-1 достоверно увеличилась, $p < 0,05$ – по отношению к фону). Наблюдались разовые нерезультативные побежки в сторону «манипуляторного» отсека, но без последующего манипулирования диском и потребления воды. Достоверно возрастало количество актов груминга и вертикальных стоек ($p < 0,05$).

Следующую 3 группу составили крысы, результативность которых была высокой (>5 актов) они ($n=7$, $m=64$ – количество побегов в АУ) отличались самой «выгодной» стратегией поведения – «рискующие». Животные «рисковали» не успеть завершить большое количество результативных побегов в установке за ограниченное время тестирования. У этих особей самым длительным был период консуматорного акта (dT-4, $p < 0,05$), а весь спектр дополнительной активности оказался незначительным по сравнению с остальными группами животных. У этих крыс отсутствовали в фоне «обращения» к заслонке и пустой поилке, а количество «обращений» к шторке строго соответствовало количеству результативных актов в АУ. Они не «разменивались на активность вхолостую», а строили свою целенаправленную деятельность прагматично и достигали полезного результата за счет увеличения числа результативных актов в АУ. Изменения в поведении «рискующих» крыс после введения А-II в целом были сходными с изменениями у животных предыдущей группы. Время консуматорного акта (dT-4) на фоне микроинъекций А-II не менялось, а показатели dT-1 и dT-7 увеличивались. Поведение этих крыс, таким об-

разом, как бы рационализировалось. Животные, которым вводили [des-Asp¹]-А-I, не воспроизводили питьевой инструментальный навык. Крысы не совершили ни одной попытки преодоления шторки, поведение характеризовалось чередованием исследовательской активности и груминга. Таким образом, введение [des-Asp¹]-А-I угнетало реализацию стратегии «оправданного риска», по-видимому, нарушая вероятностное прогнозирование результата деятельности [4,5,9]. Однако, после тестирования в АУ дипсогенное действие [des-Asp¹]-А-I проявлялось в процедуре «допаивания» при свободном доступе к воде, а количество потребляемой воды соответствовало эффекту равнорезультативной дозы.

Принятие решения – есть «промежуточный, критический» и «в высшей степени конденсированный» процесс [1], являющийся следствием афферентного синтеза, инициированного доминирующей мотивацией [10]. Ситуация неопределенности может носить «закономерный» или «случайный» характер [6], в одном случае процесс принятия решений связан с конфликтом, вызванным необходимостью преодоления физических препятствий; в другом – с риском, как частным случаем разрешения вышеуказанного конфликта. Принятие решения избавляет организм от излишнего «количества степеней свободы», что сопровождается формированием конкретных «эфферентных возбуждений» носящих адаптивный характер [1,5,9] и отраженных в будущем результате поведения. Актуальной физиологической задачей является оценка и анализ функциональных параметров рискованного поведения, как в процессе принятия решения, так и на исполнительном этапе поведенческого акта.

Все компоненты функциональной системы поведенческого акта интегрированы и не являются абсолютно самостоятельными и изолированными. Доминирующая мотивация, аппарат памяти, принятие решения объединены, а риск, представляет собой специфический компонент поведения, который проявляется в услови-

ях неопределенности достижения цели [5]. Риск проявляется как самостоятельная характеристика поведения субъекта, а сопряженные с ним изменения физиологических функций носят адаптивный характер.

Заключение

В зависимости от исходного уровня интенсивности инструментальной активности животных ангиотензин-II стимулирует

реализацию воспроизведения полноценного «паттерна поведения», либо участвует в направленной модуляции сложного целенаправленного поведения путем его оптимизации при жажде. [des-Asp¹]-ангиотензин-I не участвует в механизмах воспроизведения инструментального навыка, а индуцирует только механизмы инициации врожденных форм поведения.

Литература

1. Анохин П.К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Медицина; 1968.
2. Матвиенко Ю.И. Современные подходы к изучению риска // Известия Тульского государственного университета. 2012. №1. С. 165-173.
3. Диев В.С. Философская парадигма риска // ЭКО. Экономика и организация промышленного производства. 2008. №12. С. 27-38.
4. Ильин Е.П. Психология риска. СПб.: Питер, 2012.
5. Власенко Р.Я. Риск как самостоятельный компонент системной организации целенаправленной деятельности субъекта // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014. Т. 22, №2. С. 146-153.
6. Альгин А.П. Риск и его роль в общественной жизни. М.: Мысль, 1989.
7. Корнилова Т.В. Психология риска и принятия решений: учебное пособие для ВУЗов М.: Аспект Пресс, 2003.
8. Власенко Р.Я., Котов А.В. Сравнительный анализ мотивационной активности ангиотензинов у крыс в эксперименте // Журнал Высшей Нервной Деятельности им. И.П. Павлова. 2003. Т. 53, №1. С. 113-116.
9. Анохин П.К. Избранные труды. Системные механизмы высшей нервной деятельности. М.: Наука, 1979.
10. Ухтомский А.А. Доминанта. СПб.: Питер; 2002.

References

1. Anokhin PK. *Biologiya i nejrofiziologiya uslovnogo refleksa*. Moscow: Meditsina; 1968. (In Russ).
2. Matvienko YI. *Sovremennye podkhody k izucheniyu riska*. *Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012;1:165-73. (In Russ).
3. Diev VS. *Filosofskaya paradigma riska*. *EhKO. Ekonomika i organizatsiya promyshlennogo proizvodstva*. 2008;12:27-38. (In Russ).
4. Il'in EP. *Psikhologiya riska*. Saint Petersburg: Piter; 2012. (In Russ).
5. Vlasenko RYa. Risk kak samostoyatel'nyj komponent sistemnoj organizatsii tselenapravlennoj deyatel'nosti sub»ekta. *IP Pavlov Medical Biological Herald*. 2014;22(2):146-53. (In Russ).
6. Al'gin AP. *Risk i ego rol' v obshchestvennoj zhizni*. Moscow: Mysl'; 1989. (In Russ).
7. Kornilova TV. *Psikhologiya riska i prinyatiya reshenij: uchebnoe posobie dlya vuzov*. Moscow: Aspekt Press; 2003. (In Russ).
8. Vlasenko RYa., Kotov AV. *Sravnitel'nyj analiz motivatsionnoj aktivnosti angiotenzinov u krys v ehksperimente*. *Zhurnal Vysshej Nervnoj Deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova*. 2003;53(1):113-6. (In Russ).
9. Anokhin PK. *Izbrannye trudy. Sistemnye mekhanizmy vysshej nervnoj deyatel'nosti*. Moscow: Nauka; 1979. (In Russ).
10. Ukhtomskij AA. *Dominanta*. Saint Petersburg: Piter; 2002. (In Russ).

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Бюджет ФГБОУ ВО Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого. Бюджет ФГБУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина РАН. [**Financial support.** Budget of Novgorod State University named after Yaroslav the Wise. Budget of Scientific Research Institute of Normal Physiology named after P.K. Anokhin.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить, в связи с публикацией данной статьи. [**Conflict of interests.** The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Власенко Р.Я., Котов А.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, редактирование. [**Participation of authors.** R.Ya. Vlasenko, A.V. Kotov – concept and design of the study, acquisition and processing of the material, statistical processing, writing the text, editing.]

Информация об авторах [Authors Info]

***Власенко Роман Яковлевич** – к.м.н., доц., кафедра нормальной физиологии, институт медицинского образования, ФГБОУ ВО Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия. [**Roman Ya. Vlasenko** – MD, PhD, Associate Professor, Department of Normal Physiology, Institute of Medical Education, Novgorod State University named after Yaroslav the Wise, Velikiy Novgorod, Russia] SPIN 9013-1219, ORCID ID 0000-0002-7328-0520, Researcher ID L-5352-2018. E-mail: romex@mail.ru

Котов Александр Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией физиологии мотиваций, ФГБУ Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П.К. Анохина РАН, Москва; заведующий кафедрой нормальной физиологии, институт медицинского образования, ФГБОУ ВО Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия. [**Alexander V. Kotov** – MD, Grand PhD, Professor, Head of the Laboratory of Physiology of Motivation, Scientific Research Institute of Normal Physiology named after P.K. Anokhin, Moscow; Head of the Department of Normal Physiology, Institute of Medical Education, Novgorod State University named after Jaroslav the Wise, Velikiy Novgorod, Russia] SPIN 2749-4037, ORCID ID 0000-0002-1810-7741, Researcher ID L-5375-2018.

Цитировать: Власенко Р. Я., Котов А.В. Ангиотензины в центральных механизмах реализации питьевой инструментальной активности у крыс с различными проявлениями рискованного поведения // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018. Т.26, №2. С. 222-228. doi: 10.23888/PAVLOVJ2018262222-228.

To cite this article: Vlasenko RYa, Kotov AV. Angiotensins in the central mechanisms of drinking instrumental activity of rats with different manifestations of risk behavior. *I.P. Pavlov Medical Biological Herald*. 2018;26(2):222-8. doi: 10.23888/PAVLOVJ2018262222-228.

Поступила/Received: 17.11.2017
Принята в печать/Accepted: 31.05.2018