

Российская академия наук
Институт прикладной физики РАН
Межрегиональная ассоциация когнитивных исследований
Российская ассоциация нейроинформатики
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
Национальный исследовательский университет ВШЭ
Сургутский государственный университет ХМАО-Югры
Нижегородская государственная медицинская академия
ЗАО «Нижегородское агентство наукоемких технологий»

НЕЛИНЕЙНАЯ ДИНАМИКА В КОГНИТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ – 2015

**ТРУДЫ
IV ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ**

Нижегород
ИПФ РАН
2015

Показатели стабильности и динамики мозгового обеспечения нового поведения

А.А. Созинов, Ю.В. Гринченко, С.А. Казымаев, Ю.И. Александров

Институт психологии РАН, Москва

Введение

Исследования с избирательной инактивацией зон мозга и регистрацией суммарных показателей активности нейронов показывают, что мозговое обеспечение поведения меняется по мере тренировки, при том что показатели его эффективности уже стабилизировались (например, [5, 11]). В то же время связь активности нейронов с выполнением поведения сохраняется в течение длительных периодов регистрации [3, 13, 14].

Используя принципы системно-эволюционного подхода (в том числе постоянство специализации нейрона [6]), мы выделили показатели активности нейронов, которые с различной степенью специфичности характеризуют вовлечение нейрона в обеспечение поведения. Цель настоящего исследования – изучение мозгового обеспечения сложных форм поведения на последовательных стадиях его формирования и выявление стабильных и изменяющихся показателей нейронной активности.

Один из ключевых аспектов процесса научения – это вовлечение прошлого опыта индивида [8], приводящее к его модификации [1, 12]. Таким образом, мы рассматриваем научение как единство двух процессов: формирования нового опыта и модификации ранее сформированного опыта [2]. Можно предположить, что формирование нового и модификация прошлого опыта выражаются в динамике различных показателей активности нейронов.

При повторном выполнении поведения выявляется динамика активации передней и задней областей цингулярной коры мозга животных [9] и человека [15]. В инструментальном поведении степень вовлечения передней цингулярной коры выше на ранних этапах формирования поведения, а задней цингулярной коры – на более поздних [10]. Поэтому мы сопоставили показатели нейронной активности, зарегистрированной в этих зонах мозга в течение первой и второй недель после обучения животных новому инструментальному поведению.

Методика

Для решения сформулированных задач использовали циклическое инструментальное пищевое поведение (см. подробно в [1, 6]), реализуемое обученными кроликами в экспериментальной камере, по боковым сторонам которой в смежных углах располагаются пары: кормушка и педаль. Нажатие педали на левой или правой стороне клетки приводит к автоматической подаче соответственно левой или правой кормушки.

Обучение животных проводили поэтапно (захват пищи из кормушки, поворот от кормушки в сторону педали, подход к педали, нажатие на педаль и отход от педали, подход к кормушке) – по 5 этапов на каждой стороне экспериментальной камеры. Таким образом, обучение проводили в 10 этапов, которые служили основой для выделения актов поведения при последующем анализе нейронной активности. После обучения животные выполняли циклическое поведение (от кормушки к педали и обратно), в котором циклы состояли из 5 актов на каждой стороне клетки.

Регистрацию активности нейронов проводили последовательно в передней и задней областях цингулярной коры в остром эксперименте. Запись активности нейронов одной области начинали в день обучения нажатием на обе педали или на следующий день и продолжали 4–5 дней. Затем с этим же животным эксперимент продолжали, и активность нейронов регистрировали в другой области цингулярной коры. У одной группы животных сразу после обучения нажатием на педали осуществляли запись активности нейронов передней цингулярной коры (координаты: AP от –3 до –4 мм, ML от +1 до +2 мм). Затем в дефинитивном поведении проводили запись активности нейронов задней цингулярной коры (координаты: AP от +9 до +10 мм, ML от +1 до +2 мм). У второй группы животных последовательность зон регистрации была обратной.

В ходе записи активности каждого нейрона животное совершало 10–15 циклов поведения на каждой стороне камеры. Параллельно с записью нейронной активности (усиленного и отфильтрованного сигнала с регистрирующего электрода) осуществляли запись ряда отметок границ поведенческих актов. Все сигналы синхронно записывали на магнитограф НО-67, а также на жесткий диск компьютера с помощью программы L-Graph2 и АЦП L-Card E14-440. Одновременно с этим осуществляли видеозапись каждой экспериментальной сессии. Последующий анализ данных проводили с помощью программ D-Main4 (Ю.В. Райгородский, модифицирована А.К. Крыловым) и Neugu (А.К. Крылов). Он включал сортировку и классификацию потенциалов действия каждого нейрона, идентификацию границ актов поведения и расчеты, в частности частоты спайков в каждом акте поведения.

Дальнейший анализ был направлен на классификацию нейрона как неидентифицированного или специализированного, на выявление типа специализации каждого из специализированных нейронов (относительно систем разного «возраста»). Качественные и количественные критерии, разра-

ботанные нами для установления специализации нейронов, а также способы регистрации активности и поведенческих отметок были описаны ранее [7]. Для каждого нейрона подсчитывали среднюю частоту спайков за все время его регистрации. За активацию в данном акте принимается превышение частоты спайков в этом акте по отношению к средней за все время регистрации не менее чем в 1,5 раза.

Далее вычисляли вероятность активации в каждом из 10 актов поведения. За специализированный относительно системы определенного акта принимали нейрон, вероятность активации которого в данном акте равна единице. Такие акты называли специфическими и наряду с дополнительными тестами (анализ активности нейрона при ориентировочно-исследовательском, поисковом, «ошибочном», пассивно-оборонительном и других видах поведения) считали показателем специализации нейрона. Акты с вероятностью активации не менее 0,4 и менее 1 (относительно систем которых нейрон не специализирован) называли неспецифическими и рассматривали как показатель взаимоотношений данного нейрона с нейронами других специализаций (межнейронные отношения, отражающие отношения между системами, к которым эти нейроны принадлежат [4, 7].

Для каждого нейрона, имеющего по крайней мере один неспецифический акт, вычисляли среднюю частоту спайков в неспецифических актах и количество этих актов. Для нейронов с одним или более специфическим актом вычисляли среднюю частоту спайков в специфических актах. Перечисленные показатели активности нейронов четырех групп (на первой и второй неделе эксперимента в передней и задней цингулярной коре) сопоставляли с помощью пакетов программ Microsoft Excel и SPSS 11.0. Соотношение долей нейронов разных типов специализации сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Для анализа средней частоты спайков нейронов и количества актов использовали непараметрический критерий Манна – Уитни, а также дисперсионный анализ нормализованных данных.

Результаты

В ходе выполнения животными инструментального пищедобывательного поведения зарегистрирована активность 116 нейронов. Из них 84 нейрона были отнесены к числу неидентифицированных, 29 классифицированы как Н-нейроны и 3 – как С-нейроны.

Доля Н-нейронов оказалась сходной на первой и второй неделе эксперимента как в передней (8/32 и 5/27), так и в задней (8/29 и 8/28) зонах цингулярной коры мозга животных (критерий «хи-квадрат», $p > 0,5$). В то же время доли Н-нейронов, специализированных относительно подхода к педали или подхода к кормушке, оказались различными. Так, нейронов, специализированных относительно подхода к кормушке, больше на первой неделе регистрации, чем на второй ($\chi^2 = 8,98$; $p = 0,003$), а нейронов, специализиро-

ванных относительно подхода к педали, наоборот, больше на второй неделе ($\chi^2 = 12,27$; $p < 0,001$). При этом доли этих нейронов в передней и задней зонах цингулярной коры оказались сходными ($p > 0,2$).

Анализ средней частоты активности нейронов позволил выявить, что у нейронов передней цингулярной коры средняя частота спайков во всей записи, частота спайков в актах со специфической активацией и частота в актах с неспецифической активацией меньше на второй неделе эксперимента, чем на первой. Это различие оценивали с помощью сопоставления указанных показателей у нейронов передней цингулярной коры на первой и второй неделе эксперимента, а также у нейронов передней и задней цингулярной коры на второй неделе эксперимента. Оба сравнения выявили достоверные различия только для неидентифицированных нейронов по показателям средней частоты спайков во всей записи (критерий Манна – Уитни, $U = 77,0$; $p < 0,001$ между неделями и $U = 89,0$; $p = 0,005$ между зонами коры на второй неделе) и средней частоты спайков в актах с неспецифической активацией (соответственно $U = 71,0$; $p = 0,016$ и $U = 38,0$; $p = 0,010$). У специализированных нейронов уровня значимости достигли только различия между неделями регистрации у Н-нейронов передней цингулярной коры по показателю средней частоты спайков во всей записи ($U = 5,0$; $p = 0,028$) и средней частоты спайков в актах со специфической активацией ($U = 6,0$; $p = 0,040$).

У нейронов задней цингулярной коры никаких различий между неделями регистрации выявлено не было ($p > 0,3$). Применение дисперсионного анализа средней частоты спайков во всей записи ко всей выборке нейронов (факторы «зона мозга», «этап научения» и «специализация нейрона») позволило выявить основной эффект «зоны мозга» (частота спайков нейронов задней цингулярной коры выше, чем передней; $F_{1,103} = 3,94$; $p < 0,05$) и взаимодействие факторов «зона мозга» и «этап научения» (частота различается между неделями только в передней цингулярной коре; $F_{1,103} = 3,96$; $p < 0,05$). Подобный анализ средней частоты в актах с неспецифической активацией выявил взаимодействие факторов «зона мозга» и «этап научения» ($F_{1,72} = 3,98$; $p < 0,05$). Таким образом, частота спайков нейронов передней цингулярной коры выше на первой неделе регистрации, чем на второй.

Анализ количества актов с неспецифической активацией у неидентифицированных нейронов показал, что этот показатель у нейронов задней цингулярной коры на первой неделе эксперимента ниже по сравнению со второй неделей ($U = 90,0$; $p = 0,018$), а также по сравнению с нейронами передней цингулярной коры на первой неделе ($U = 124,5$; $p = 0,015$). Различий между первой и второй неделей у нейронов передней цингулярной коры, а также между зонами коры на второй неделе не выявлено ($p > 0,2$). У специализированных нейронов никаких значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,3$). Таким образом,

количество актов с неспецифической активацией у неидентифицированных нейронов задней цингулярной коры выше на второй неделе эксперимента, чем на первой.

Обсуждение результатов и выводы

Согласно полученным данным, доля специализированных нейронов, зарегистрированных на первой и второй неделе после обучения новому поведению, не различается ни в передней, ни в задней цингулярной коре мозга кроликов. Сопоставление показателей активности нейронов передней цингулярной коры показало, что средняя частота спайков нейронов этой зоны мозга выше на первой неделе регистрации по сравнению со второй, а количество актов с неспецифической активацией у неидентифицированных нейронов задней цингулярной коры выше на второй неделе эксперимента, чем на первой. Таким образом, выявленная нами динамика нейронного обеспечения поведения на ранних и поздних этапах научения описывается не столько показателями активности специализированных нейронов, специфически связанными с реализацией поведения, сколько средней частотой спайков или характеристиками активности неидентифицированных нейронов.

Доля Н-нейронов, специализированных относительно подхода к кормушке, оказалась больше на первой неделе регистрации, чем на второй, а нейронов, специализированных относительно подхода к педали, наоборот, больше на второй неделе. В силу малого размера выборки специализированных нейронов на данном этапе работы статистическую надежность этих различий мы считаем недостаточной. Однако, если принимать во внимание эти различия, следует заметить, что доли этих нейронов в передней и задней зонах цингулярной коры оказались сходными. Таким образом, динамика мозгового обеспечения поведения не описывается как «переход» активности, специфически связанной с выполнением поведения, из одной зоны мозга в другую.

Установление соответствия между показателями нейронной активности и процессами формирования нового опыта, а также модификации ранее сформированного опыта возможно только в исследовании с хронической регистрацией нейронной активности. В то же время одним из показателей модификации активности специализированных нейронов при формировании нового опыта считается появление дополнительных активаций [1]. Поэтому можно предположить, что увеличение количества активаций неидентифицированных нейронов задней цингулярной коры связано с реорганизацией прошлого опыта вследствие

формирования нового (аккомодационной реконсолидацией).

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 14-06-00404а.

Литература

1. Александров Ю.И. Психофизиологическое значение активности центральных и периферических нейронов в поведении. М.: Наука, 1989.
2. Александров Ю.И. Научение и память: традиционный и системный подходы // ЖВНД. 2005. Т. 55, № 6. С. 842–860.
3. Горкин А.Г., Шевченко Д.Г. Стабильность поведенческой специализации нейронов // ЖВНД. 1990. Т. 40, № 2. С. 291–300.
4. Горкин А.Г., Шевченко Д.Г. Отражение истории обучения в активности нейронов лимбической коры кроликов // ЖВНД. 1993. Т. 43, № 1. С. 172–175.
5. Поуз С. Устройство памяти: от молекул к сознанию. М.: Мир, 1995.
6. Швырков В.Б. Введение в объективную психологию: нейрональные основы психики: избранные труды. М.: ИП РАН, 2006. 592 с.
7. Alexandrov Yu.I., Grinchenko Yu.V., Järvilehto T. Change in the pattern of behavioral specialization of neurons in the motor cortex of the rabbit following lesion of the visual cortex // Acta Physiologica Scandinavica. 1990. V. 139. P. 371–385.
8. Brod G., Werkle-Bergner M., Shing Y.L. The influence of prior knowledge on memory: a developmental cognitive neuroscience perspective // Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2013. V. 7. Art. 139.
9. Freeman J.H., Jr., Gabriel M. Changes of cingulothalamic topographic excitation patterns and avoidance response incubation over time following initial discriminative conditioning in rabbits // Neurobiology of Learning and Memory. 1999. V. 72. P. 259–272.
10. Gabriel M. et al. Training-stage related neuronal plasticity in limbic thalamus and cingulate cortex during learning: a possible key to mnemonic retrieval // Behavioral Brain Research. 1991. V. 46. P. 175–185.
11. Kelly A.M.C., Garavan H. Human functional neuroimaging of brain changes associated with practice // Cerebral Cortex. 2005. V. 15, № 8. P. 1089–1102.
12. Kuhl B.A., Bainbridge W.A., Chun M.M. Neural reactivation reveals mechanisms for updating memory // The Journal of Neuroscience. 2012. V. 32, № 10. P. 3453–3461.
13. McMahon et al. Face-selective neurons maintain consistent visual responses across months // PNAS. 2014. V. 111, № 22. P. 8251–8256.
14. Thompson L.T., Best P.J. Long-term stability of the place-field activity of single units recorded from the dorsal hippocampus of freely behaving rats // Brain Research. 1990. V. 509. P. 299–308.
15. Tracy J. et al. Regional brain activation associated with different performance patterns during learning of a complex motor skill // Cerebral Cortex. 2003. V. 13, № 9. P. 904–910.