

Н. Г. БУКИЯ<sup>1</sup>, М. П. БУЦХРИКИДZE<sup>1</sup>, М. Д. СВАНИДZE<sup>2</sup>,  
Л. И. МАЧАВАРИАНИ<sup>1</sup>, Э. С. МОНИАВА<sup>1</sup>

## ВЛИЯНИЕ ОКСИТОЦИНА НА ФОРМИРОВАНИЕ ПИЩЕВОГО РЕФЛЕКСА У КРЫС

Поступила 06.04.13

В экспериментах на белых крысах исследовали процесс формирования пищевого условного рефлекса (получение пищевого вознаграждения из одной из двух кормушек, обозначаемой визуальным условным сигналом) и характеристики поведения в условиях «открытого поля». Установлено, что курсовое введение окситоцина (по 4 мкг ежедневно за 15 мин до тестирования в течение 12 дней) относительно слабо влияет на сам процесс выработки пищевой условной реакции (животные достигали критического уровня 80 % правильных дифференциаций практически одновременно), но крысы, которым вводили окситоцин, демонстрировали меньшие проявления тревожности, более «быструю» пищедобывательную активность и большую интенсивность моторно-исследовательских проявлений в «открытом поле». В целом пищедобывательное поведение при воздействии окситоцина становится более эффективным за счет формирования более благоприятного эмоционально-вегетативного фона.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** окситоцин, пищевой рефлекс, поведение, «открытое поле».

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что окситоцин – гормон, выделяемый нейрогипофизом, на периферии оказывает стимулирующее воздействие на гладкую мускулатуру матки и способствует сокращению миоэпителиальных клеток молочной железы. Кроме того, окситоцин влияет на процесс лактации, сексуальное и материнское поведение [1, 2], цикл сон/бодрствование [3] и регулирует ответы организма на стрессогенную стимуляцию [4]. Окситоцин высвобождается не только из окончаний аксонов, но также из дендритов и сом гипоталамических нейронов [5]. Окситоцинсодержащие волокна выявляются в разных структурах ЦНС – в терминальной пластинке, амигдаларном комплексе, ряде ядер ствола мозга, септуме, гиппокампе, т. е. топография мест действия окситоцина в ЦНС достаточно широка. Имеются свидетельства того, что окситоцин может оказывать регулирующее воздействие на процесс

обучения, однако информация в данном аспекте относительно ограничена [6]. В настоящем исследовании мы изучали влияние курсового введения окситоцина на формирование долгосрочной памяти и поведенческие феномены в процессе выработки пищевой условнорефлекторной реакции у крыс.

### МЕТОДИКА

Опыты были проведены на беспородных белых крысах-самцах ( $n = 20$ ; масса тела 220–300 г). Животные были разделены на две равные по численности группы – контрольную и экспериментальную. Крысам экспериментальной группы ежедневно внутривентриально вводили по 4 мкг окситоцина («Gedeon Richter», Венгрия) в 0.2 мл физиологического раствора за 15 мин до каждого тестирования в течение 12 дней экспериментального периода. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор в том же количестве по аналогичной схеме.

Пищевой условный рефлекс формировали в экспериментальной камере, состоявшей из стартового (30×50×30 см) и целевого (50×100×100 см) отделений, между которыми была прозрачная опускающаяся дверца. На передней стенке целевого отделения

<sup>1</sup> Центр экспериментальной биомедицины им. И. С. Бериташвили, Тбилиси (Грузия).

<sup>2</sup> Тбилисский государственный университет (Грузия).

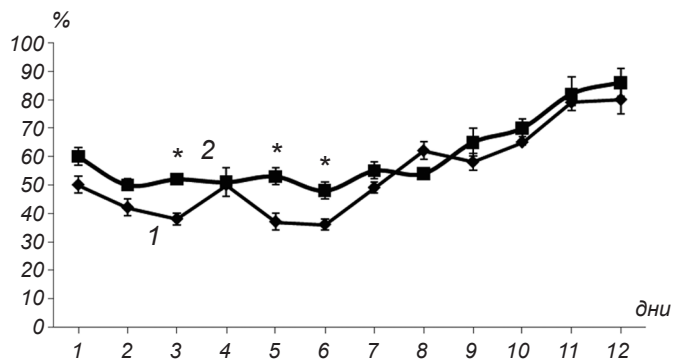
Эл. почта: nata\_buk@yahoo.com (Н. Г. Букия);  
marina\_butskhrikidze@yahoo.com (М. П. Буцхрикидзе);  
militsa777@yahoo.com (М. Д. Сванидзе);  
kusamachavariani@yahoo.com (Л. И. Мачавариани).

на расстоянии 90 см друг от друга были расположены две кормушки, над которыми на высоте 40 см находились источники условного визуального сигнала – лампы накаливания (60 Вт). После пятидневной адаптации (привыкания животного к условиям экспериментальной камеры) животные на шестой день помещались в стартовое отделение. После включения условного сигнала дверца стартового отделения открывалась на 5 с, и животному предоставлялась возможность свободного перемещения. В случае подхода к кормушке с сигналом (над которой находилась вспыхнувшая лампа) крыса получала пищу. Один опыт включал в себя 10 проб, разделенных интервалами по 60 с. Предъявление условного сигнала над той или иной кормушкой происходило в случайной последовательности в соответствии с таблицей Гелермана. В ходе тестирования оценивали количество правильных ответов (уровень дифференцирования), длительность пищедобывательной реакции и ее отдельных компонентов. Характеристики двигательной активности и эмоциональное состояние крыс изучали в условиях стандартного теста «открытое поле». У контрольных и экспериментальных животных регистрировали количества входов в центр, пересеченных квадратов, вертикальных стоек, подъемов головы, исследованных норок, груминговых реакций, а также число фекальных болюсов и актов уринаций в пределах периода наблюдения.

Для оценки межгрупповых различий параметров числовые данные обрабатывали с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). Статистически достоверными считали различия при  $P < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Введения окситоцина за 15 мин до начала тренировки/тестирования в целом не очень значительно влияли на процесс выработки пищевой условной реакции. У животных, которым вводили окситоцин, наблюдалось некоторое значимое превышение количества «правильных» выходов к кормушке с сигналом (с получением пищевого вознаграждения) в пределах третьего, пятого и шестого дней выработки рефлекса. Однако начиная с седьмого дня количества таких реакций в обеих группах становились практически равными, и животные как контрольной, так и экспериментальной группы достигали достаточно высокого (критериального) уровня, когда выполнение правильных реакций составляло



**Р и с. 1.** Динамика выработки пищевого условного рефлекса у крыс контрольной группы (1) и крыс, которым вводили окситоцин (2).

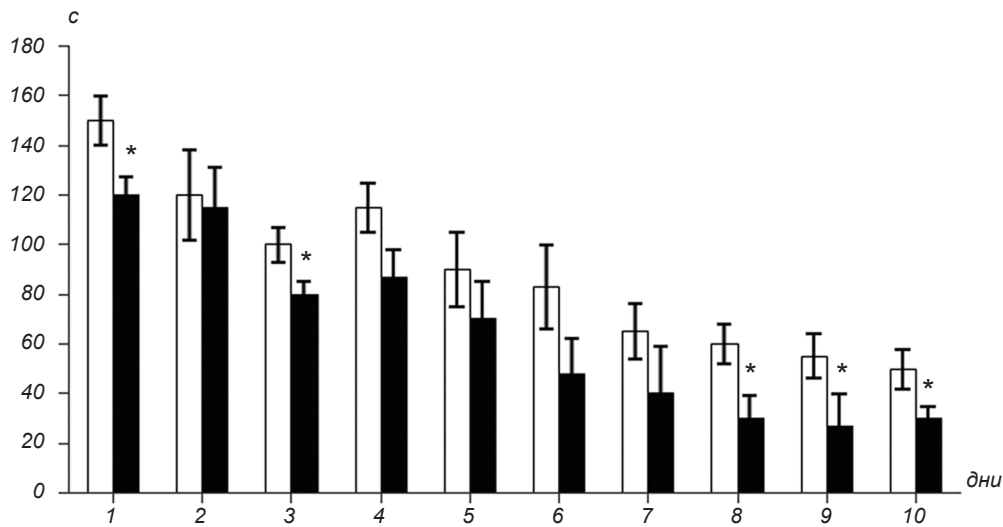
По оси абсцисс – время эксперимента (дни); по оси ординат – нормированное количество (%) правильных пищедобывательных реакций (подходов к кормушке, обозначенной визуальным условным сигналом). За 100 % принято общее количество подходов к кормушкам.

**Р и с. 1.** Динаміка вироблення харчового умовного рефлексу у щурів контрольної групи (1) та щурів, котрим вводили окситоцин (2).

не менее 80 %, на девятый–12-й день (рис. 1).

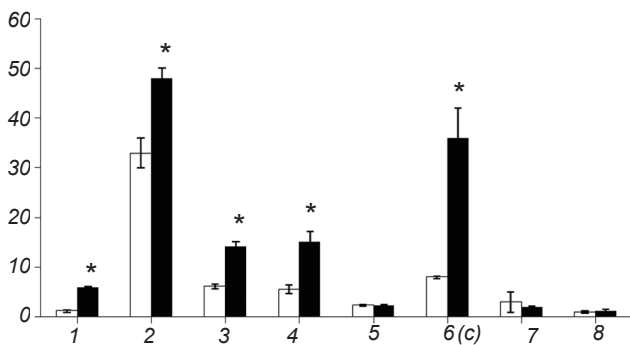
На фоне введения окситоцина, однако, проявлялась весьма отчетливая тенденция к меньшим значениям как общего времени реализации пищедобывательной реакции, так и длительности ее отдельных компонентов. У крыс, которым вводили окситоцин, отмечалась заметно более высокая стартовая готовность. Животные выходили из стартового отделения без каких-либо дополнительных стимулов. Статистически достоверные межгрупповые различия длительности пищедобывательной активности ( $P < 0.05$ ) отмечали лишь в отдельные дни тестирования (первый, третий и восьмой–10-й), но общая тенденция выглядела достаточно явной (рис. 2).

На начальном этапе формирования условной реакции у животных обеих групп реализации условнорефлекторного ответа предшествовала хаотическая исследовательская активность, причем у крыс контрольной группы эти проявления были более ярко выраженными по сравнению с таковыми в группе экспериментальных животных. Следует отметить, что в процессе формирования условной пищевой реакции у крыс экспериментальной группы практически не отмечалось так называемой реакции замирания, которая у грызунов является отражением эмоциональных реакций страха и тревоги. Таким образом, в процессе формирования условной пищевой реакции на фоне введения окситоци-



**Р и с. 2.** Динамика средней продолжительности пищедобывательной реакции (с) у контрольных животных и крыс, которым вводили окситоцин (белые и черные столбцы соответственно). По оси абсцисс – время эксперимента (дни).

**Р и с. 2.** Динаміка середньої тривалості харчодобувної реакції (с) у контрольних тварин і щурів, котрим вводили окситоцин (білі та чорні стовпчики відповідно).



**Р и с. 3.** Средние значения поведенческих показателей в тесте «открытое поле» у контрольных животных и крыс, которым вводили окситоцин (белые и черные столбцы соответственно). 1 – количество вхождений в центр; 2 – количество пересеченных квадратов; 3 – количество вертикальных стоек; 4 – количество движений поднятия головы, 5 – количество обследованных «норок»; 6 – продолжительность эпизодов грумминга (с); 7 и 8 – количества актов дефекации и уринации соответственно в пределах тест-интервала.

**Р и с. 3.** Середні значення поведінкових показників у тесті «відкрите поле» у контрольних тварин і щурів, котрим вводили окситоцин (білі та чорні стовпчики відповідно).

на проявления страха и тревоги были явно более слабыми, чем у контрольных крыс, пищедобывательные действия отличались большей интенсивностью, а значения времени пробежки к кормушке были меньшими.

Данное заключение подтверждается результатами изучения двигательного/ориентационно-

го поведения и эмоционального фона животных в «открытом поле» при введении окситоцина и без такого воздействия. Поведенческие показатели у крыс экспериментальной группы свидетельствовали о более высокой исследовательско-ориентировочной активности, что выражалось в достоверно больших количествах пересеченных квадратов ( $P < 0.05$ ), выходов в центр ( $P < 0.01$ ) и поднятий головы ( $P < 0.01$ ). Усредненная продолжительность эпизодов грумминга в экспериментальной группе в четыре с половиной раза ( $P < 0.01$ ) превышала соответствующее значение у контрольных животных. Количество дефекационных болюсов в пределах тест-периодов у крыс, которым вводили окситоцин, было вдвое меньшим, чем в контроле, но различия были недостоверными из-за большой индивидуальной вариабельности этого показателя (рис. 3). Приведенные данные указывают на значительно более «спокойный» вегетативный фон у крыс в условиях курсового введения окситоцина.

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что на фоне введения окситоцина в процессе формирования условной пищевой реакции эмоциональный статус животных нормализуется, ограничиваются проявления страха и тревоги, усиливается инициативность и уменьшается длительность непосредственного выполнения пищедобывательных реакций. Активность, направленная на поиск пищи, в целом заметно возрастает.

Очевидно, что поисковая активность является

необходимым звеном при формировании условного рефлекса [1]. Естественно, что она как начальная фаза пищевого акта предопределена биологической потребностью. В нашей экспериментальной ситуации на поисковое поведение влиял уровень «бдительности», который, с одной стороны, был обусловлен страхом в новой обстановке, а с другой – пищевой мотивацией депривированного животного. Снижение уровня оборонительно-ориентировочной мотивации позитивно влияло на формирование пищевого поведения, и на начальном этапе эксперимента пищепоисковая реакция явно усиливалась.

В то же время введение окситоцина весьма ограниченно влияет на сам процесс формирования пищедобывательного условного рефлекса и формирование длительной памяти. Животные экспериментальной группы получали некоторые преимущества лишь на начальных этапах выработки упомянутого рефлекса за счет уменьшения тревожности, ограничения пассивно-оборонительного компонента поведения и усиления поисковой активности. После седьмого дня тренировок, когда постепенно достигался критерийный уровень устойчивого рефлекса, количество правильных условнорефлекторных ответов у животных экспериментальной группы если и отличалось, то весьма слабо (рис. 1).

Таким образом, можно заключить, что во время формирования условного пищевого рефлекса окситоцин весьма слабо влияет (или же вообще не влияет) на собственно процесс формирования пищевого условного рефлекса, но существенно снижает в соответствующих экспериментальных условиях уровень тревожности, снимает эмоциональное напряжение и усиливает пищепоисковую активность животных.

Эксперименты выполнялись согласно положениям Международной конвенции по защите животных, которые используются в исследовательских и других целях, а также согласно положениям Комитетов по этике Центра экспериментальной биомедицины и Тбилисского государственного университета.

Авторы настоящей работы – Н. Г. Букия, М. П. Буцхрикидзе, М. Д. Сванидзе, Л. И. Мачавариани и Э. С. Мониава – подтверждают, что у них отсутствует конфликт интересов.

Н. Г. Букия<sup>1</sup>, М. П. Буцхрикидзе<sup>1</sup>, М. Д. Сванидзе<sup>2</sup>,  
Л. И. Мачавариани<sup>1</sup>, Э. С. Мониава<sup>1</sup>

## ВПЛИВ ОКСИТОЦИНУ НА ФОРМУВАННЯ ХАРЧОВОГО РЕФЛЕКСУ У ЩУРІВ

<sup>1</sup> Центр експериментальної біомедицини  
ім. І. С. Беріташвілі, Тбілісі (Грузія).

<sup>2</sup> Тбіліський державний університет (Грузія).

### Резюме

В експериментах на білих щурах досліджували процес формування харчового умовного рефлексу (отримання харчової винагороди з однієї з двох годівниць, позначеної візуальним умовним сигналом) і характеристики поведінки в умовах «відкритого поля». Встановлено, що курсове введення окситоцину (по 4 мкг щоденно за 15 хв до тестування протягом 12 днів) відносно слабо впливає на сам процес вироблення харчової умовної реакції (тварини досягали критеріального рівня 80 % вірних диференціацій практично одночасно), але щури, яким вводили окситоцин, демонстрували менші прояви тривожності, більш «швидко» харчодобувну активність і більшу інтенсивність моторно-досліджувальних проявів у «відкритому полі». У цілому харчодобувна поведінка при дії окситоцину стає більш ефективною за рахунок формування більш сприятливого емоційно-вегетативного фону.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. Bruce McEwen, “Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain,” *Physiol. Rev.*, **87**, No. 3, 873-904 (2007).
2. M. Orłowska-Majdak, P. Kolodziejek, and W. Traczić, “Centrally applied oxytocin has no effect on eyeblink conditioning in rabbits,” *Endocrine Regulat.*, **37**, 21-29 (2003).
3. M. Lance, S. Krömer, and I. D. Neumann, “Intracerebral oxytocin modulates sleep-wake behavior in male rats,” *Regulat. Peptides*, **114**, Nos. 2/3, 145-152 (2003).
4. J. A. Amico, J. A. Miedlar, H. M. Cai, and R. R. Vollmer, “Oxytocin knockout mice: a model for studying stress-related and ingestive behaviors,” *Prog. Brain Res.*, **170**, 53-64 (2008).
5. I. D. Neumann, “Stimuli and consequences of dendritic release of oxytocin within the brain,” *Biochem. Soc. Trans.*, **35**, 1252-1257 (2007).
6. I. D. Neumann, “Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviors in both females and males,” *J. Neuroendocrinol.*, **20**, 858-865 (2008).