

# ПОДАВЛЕНИЕ СТРАХА: УЧАСТИЕ ГАМКЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

**Галина И. Шульгина**

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии УРАН, Москва, Россия

Э-почта: Shulgina@mail.ru

**Дарья А. Бережная**

Военный Университет МО, Москва

**Николай А. Парфентьев**

ВНИИ оптико-физических измерений, Москва

## Абстракт

*В опытах на крысах в условиях свободного поведения при выработке условного рефлекса пассивного избегания (первая серия) и оборонительного рефлекса и условного тормоза (вторая серия) обнаружено, что и выработка внутреннего торможения и фенибут – неспецифический агонист ГАМК<sub>A</sub> и ГАМК<sub>B</sub> рецепторов вызывают у подопытных животных ослабление замирания (freezing) возникающего в опасной ситуации, и растормаживание ориентировочно-исследовательского поведения. Результаты опытов при учете данных литературы позволяют предположить, что оба фактора, и выработка внутреннего торможения, и фенибут ослабляют замирание – явление, используемое в экспериментах как биологический аналог страха, вследствие повышения уровня активности ГАМКергической нейромедиаторной системы мозга.*

**Ключевые слова:** обучение, замирание, страх, торможение, растормаживание, ГАМК, фенибут.

## Введение

Предполагается, что чувство страха является одним из наиболее действенных факторов в эволюционном развитии человека (Лоренц, 1998). Различают три формы страха: биологический (например, клаустрофобия – страх перед замкнутым помещением, страх перед вооруженным нападением и др.), социальный (например, страх публичного выступления, страх не соответствовать принятым нормам образования, профессиональной подготовки, страх потери работы или имущества, страх войн и кризисов) и экзистенциальный (ожидание конца света, страх перед наказанием высших сил за неправильное поведение и др.) (см. Щербатых и Ноздрачев, 2013). Страх, переходящий в непрерывное состояние тревоги, усложняет жизнь человека, истощает ресурсы нервной системы, может привести к необратимой патологии. Согласно исследованиям демографов, состояние тревоги в ожидании и переживании неблагоприятных для жизни социальных изменений отрицательно сказывается на соотношении пола новорожденных в сторону преобладания мальчиков, что при отсутствии положительных тенденций грозит человечеству снижением рождаемости и, в конечном итоге, его гибелью (Кудрявцева, 2013). При учете всех этих представлений стано-

вится актуальным детальное изучение нейрофизиологических механизмов страха и тревоги и способов их коррекции при переходе от естественных процессов, организующих организм для противостояния неблагоприятным реалиям жизни, к различным формам патологии.

По внешнему проявлению можно различить три формы страха. Первая – это кратковременное вздрагивание (startl-reflex, рефлекс испуга) – ответ на внезапный, обычно короткий, интенсивный стимул, например, громкий звук, яркая вспышка света, неожиданное прикосновение. Изучение этой формы страха было начато еще в XIX веке (см. Сеченов, 1963). Уже И. М. Сеченов обратил внимание на тот факт, что такое качество рефлекса, как ощущение страха, возникает вследствие включения эмоций, реализуемых высшими отделами нервной системы, что и определяет усиление отраженного движения.

Другая форма внешнего проявления страха – возникновение более длительного состояния, организуемое активацией симпатического отдела вегетативной системы. В этот момент возникает либо агрессия, либо бегство. То и другое состояние сопровождается усилением дыхания и сердцебиения, пилоэрекцией (волосы дыбом), высвобождением ресурсов организма для преодоления или избегания опасной ситуации. Для активации симпатической системы в состоянии страха характерна бледность кожи лица вследствие отлива крови к мышцам и выброса адреналина (Ноздрачев, 1983).

И, наконец, третья форма, о которой также говорил уже И. М. Сеченов, в быту называется «окаменение», «оцепенение». В «Словаре синонимов» (Абрамов, 1999) относительно страха, наряду с другими, приводятся такие устойчивые словосочетания, как: «застыть от страха», «онеметь от страха». Согласно определению в «Большом энциклопедическом словаре» (2013), «Страх – отрицательная эмоция в ситуации реальной или воображаемой опасности. Как философское понятие введено С. Кьеркегором, различившим эмпирический страх – боязнь перед конкретной опасностью и безотчетный метафизический страх-тоску, специфический для человека».

В настоящее время ведутся интенсивные исследования динамики высшей нервной деятельности в условиях клиники и в опытах на животных с целью выяснения механизмов страха и поиска возможных средств для коррекции его патологического влияния на психику. В частности, широко применяются эксперименты на крысах, поскольку их поведение в опасной ситуации имеет ряд общих черт с таковым человека. Большинство исследователей отмечает, что для крыс в такой ситуации характерно замирание, прекращение двигательной активности (freezing). Предполагается, что этот вид поведения обусловлен возникновением обстановочного (контекстуального) «страха». При выработке оборонительного рефлекса замирание возникает в ответ на условный стимул – «обусловленный страх» (Garelick, Storm, 2005). Следовательно, понятие страх неоднозначно, и, в частности, оно обозначает реакцию, общую для животных и человека, а именно, прекращение текущей деятельности, ориентировочной, поисковой и т. д. в опасной ситуации. Такого рода поведение возникло на очень ранней стадии развития животного мира, видимо, вследствие его решающей значимости для выживания. В частности, детально изучалось безусловнорефлекторное замирание у раков на движение тени над ними (Liden, Mary, Phillips, Herberholz, 2010) и условнорефлекторное поведение замирания морских звезд (Шульгина, 2006). Поведение при реализации инстинкта замирания у раков точно рассчитывается в зависимости от скорости движения тени и близости источника пищи. При быстром движении тени и при расположении рака рядом с пищей вероятность замирания увеличивается. При медленном надвигании тени и отсутствии притягательного влияния пищи чаще проявляется специфический прыжок рака с целью избежать опасности. Замирание у звезд возникало для затормаживания безусловного рефлекса подъема к поверхности воды в том случае, если здесь животное встречалось с опасной ситуацией – с ее опреснением. Такой вид торможения Г. И. Шульгиной было предложено в рабочем порядке обозначить термином «запретительное», имея в виду его функциональный смысл – запрет на действие, которое может быть опасным.

Необходимо отметить, что нейрофизиологические механизмы, обеспечивающие состояние страха в виде замирания, до конца еще не выяснены. Это состояние может быть следствием и внешнего торможения, при котором текущая деятельность подавляется вследствие возникновения новой активной системы, и следствием выработки внутреннего торможения,

которое возникает в той системе, которая заторможена пребыванием в опасной ситуации. Нейрофизиология внешнего и внутреннего торможения не одинакова. Ранее в опытах на бодрствующих необездвиженных кроликах нами было показано, что при выработке всех выделенных школой И. П. Павлова видов внутреннего торможения в коре головного мозга наблюдается относительное усиление тормозных гиперполяризационных процессов, что отражается в локальном повышении амплитуды вторичных компонентов вызванных потенциалов (ВП) в корковом представительстве условного стимула и, при углублении торможения, в генерализованном усилении фоновых медленных (в ритме дельта) колебаний потенциала, а также в усилении соответствующего им чередования активации и торможения импульсации нейронов коры головного мозга (Shulgina, 2005). Основным тормозным нейромедиатором в коре головного мозга является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) (Krnjevic, Schwart, 1967; Krnjevic, 1974; Johnston, 1996 и др.).

В отличие от внутреннего, внешнее торможение возникает на фоне активации ЭЭГ (Коган, 1970). Активация ЭЭГ отражает другой процесс – растормаживание, обусловленное снижением уровня активности ГАМКергической нейромедиаторной системы и определяется активацией ретикулярной формации среднего мозга и таламуса при участии в передаче их влияний к нейронам коры головного мозга ацетилхолина, норадреналина, дофамина (см. обзорную работу: Shul'gina, 2013).

В настоящее время невропатологи и психиатры в России в качестве препарата для нормализации работы нервной системы у пациентов с дефицитом торможения (шизофрения, гиперактивные дети и др.) все больше используют Фенибут – фенильное производное ГАМК. Фенибут был синтезирован как препарат, который, в отличие от ГАМК, проникает через гематоэнцефалический барьер (Перекалин, Зобачева, 1959). Он является неселективным агонистом ГАМК<sub>A</sub> и ГАМК<sub>B</sub> рецепторов (Мехилане, Ряго, Алликметс, 1990). В наших экспериментах с предварительно обученными кроликами было показано, что на фоне разового введения Фенибута в дозе 40 мг/кг (п/к) наблюдается улучшение различения активирующих и тормозных условных раздражителей в плане поведения и усиление фазной активности нейронов новой коры и соответствующих медленных колебаний потенциала вначале локально, в проекционных структурах тормозного условного стимула, а затем, по мере развития действия фенибута, все более генерализованно по коре головного мозга (Шульгина, Петрищева, Кузнецова, 1985). Было также показано, что фенибут облегчает выработку тормозных условных рефлексов при хроническом его введении (Шульгина, Зяблицева, Косицын, 2009). Эти данные говорят в пользу представления о том, что в реализации внутреннего торможения в ЦНС определяющую роль играет ГАМК-ергическая нейромедиаторная система.

Целью нашей работы является изучение влияния повышения уровня активности ГАМК-ергической нейромедиаторной системы посредством а) выработки внутреннего – условного торможения и б) посредством введения фенибута – неспецифического агониста ГАМК<sub>A</sub> и ГАМК<sub>B</sub> рецепторов на проявление реакции замирания – аналога одного из проявлений биологического страха.

## Методика экспериментов

Опыты проводили на самцах крыс линии Wistar в возрасте 3 – 4 месяца с массой тела 400 – 500 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария по 5 особей в клетке при свободном доступе к пище и воде. В опытах соблюдали принципы гуманности в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 № 755).

Проведено две серии экспериментов. В первой серии (10 крыс, 5 контрольных, 5 – опытных, по 10 опытов на каждой, интервал между опытами 1 – 3 дня) в свободном поведении вырабатывали условную реакцию пассивного избегания (УРПИ), основанную на выработке страха перед наказанием. Камера из прозрачного плексигласа состояла из двух отсеков, каждый размером 300 мм на 300 мм. В перегородке между отсеками имелось отверстие размером 90 мм (ширина) на 120 мм (высота). Один отсек был закрытым от света – темный отсек. Крысу в начале опыта помещали в светлый отсек камеры. Регистрировали время ее

двигательной активности в этом отсеке, число заглядываний в открытое отверстие в темный отсек и скрытый период перемещения ее в этот отсек, если оно происходило. Если крыса заходила в темный отсек, там автоматически включался ток через пол камеры, и крыса выбегала обратно в светлый отсек. Таким образом, мы вырабатывали рефлекс с единственным исходом. Подкреплением здесь служило избавление от наказания. Общее время наблюдения составляло 8 минут, за исключением первого опыта, когда время наблюдения было 15 минут. Далее опыт прекращали.

Во второй серии (12 крыс: 6 – контроль, 6 – опыт, по 30 опытов на каждой, интервал между опытами 1 – 3 дня) также в свободном поведении у крыс вырабатывали оборонительные и тормозные условные рефлексы. Процедура экспериментов была идентична таковой, которую мы применяли ранее для кроликов, фиксированных в станке за лапки. В каждом опыте крысы получали по 6 сочетаний вспышек (две вспышки с интервалом одна секунда) с электрокожным раздражением (ЭРК) (два удара током через пол камеры, также с интервалом одна секунда). Отставление включения тока от включения вспышек света – одна секунда. Для выработки условного торможения такие же вспышки, как и при выработке рефлекса, включали на фоне света – условного тормоза (УТ) без подкрепления. Свет включали за одну секунду до вспышек и выключали через секунду после второй вспышки. В каждом опыте поочередно подавали по три сочетания вспышек света с ЭРК и вспышек на фоне УТ. Стимулятор для подачи ЭРК был выполнен в виде генератора прямоугольных импульсов. Длительность каждого импульса была порядка 1 мсек. Генератор имеет 16 выходов, подключаемых к 16-и прутьям пола камеры. Поскольку расстояние между прутьями составляет 15 мм, общая длина зоны независимой стимуляции равна 240 мм, что позволяет стимулировать крысу практически независимо от ее положения в камере. Все импульсы подключали к одному стабилизатору тока, величина которого устанавливается потенциометром и регистрируется стрелочным индикатором. Перед началом опытов подбирали надпороговую силу тока, общую для всех крыс. Световая стимуляция выполнена на современных светодиодах повышенной яркости, которые обеспечивают получение высокой интенсивности излучения при длительности импульса 1 мсек. Для подачи непрерывного света использовали второй источник света, который переводился из импульсного режима в режим постоянной работы, при которой излучение светодиодов подается непрерывно в период времени, который исходно устанавливается экспериментатором. Регистрировали время движений крыс в межсигнальные периоды (20 сек) и в период действия подкрепляемых и неподкрепляемых вспышек света (по одной секунде). Для определения времени движения по периметру экспериментальной камеры было смонтировано 20 оптоэлектронных пар, расположенных по ее фронтальной поверхности, и 10 пар по ее ширине. В качестве приемников излучения использовались приемники, применяемые в битовой аппаратуре для пультов дистанционного управления. При этом излучение ИК светодиодов представляло собой группу импульсов больше 10-и с частотой модуляции 40 кГц. Тем самым достигалась высокая помехоустойчивость устройства, регистрирующего координаты положения животного в камере. Точность определения координат составляла 3 мм, время одного интервала между определением координат – 80 мсек. Координаты положения крысы определялись как среднее из числа затененных оптопар по фронту и по ширине. Программное обеспечение позволяло определять процентное число интервалов (по отношению к общему числу интервалов), в которых имели место движения. При необходимости предложенная система регистрации движений позволяет записывать траекторию и параметры движений – скорость, число остановок и т.д. И в первой и во второй сериях экспериментов проведено исследование влияния Фенибута (40 мг на кг в 1,5 мл физраствора, п/к) на выработку рефлексов по сравнению с ее динамикой у контрольной группы крыс, которым вводили физраствор в той же дозе. Влияние Фенибута проверяли в период от 2-х до 4-х часов после его введения в соответствии с данными о наиболее отчетливо выраженном его действии в этот период, полученными при работе с кроликами. Статистическая обработка осуществлялась при использовании критерия Стьюдента и непараметрического критерия Mann-Whitney-Wilcoxon (MWW).

## Результаты исследования

В первой серии опытов все крысы при первом помещении их в светлый отсек вбегали в темный отсек через открытое отверстие и, поскольку здесь через пол проходил ток, через несколько секунд выбегали из него. Скрытые периоды захода в темный отсек были различными в пределах от 47 сек до 10 мин (один заход в первом опыте). Вторично в одном и том же опыте забегание в темный отсек наблюдалось только у одной крысы из 10 - и (третий опыт, крыса на фоне введения физраствора). В целом по группе пассивно-оборонительный рефлекс в виде прекращения захода крыс в темный отсек выработался и в контроле и на фоне действия Фенибута после шести опытов. В последующие четыре опыта ни одна крыса в темный отсек не заходила. Однако поведение крыс в течение опыта было различным. На фоне действия Фенибута крысы двигались большую часть времени пребывания в светлом отсеке ( $4,73 \pm 0,15\%$ ), чем в контроле ( $3,08 \pm 0,15\%$ ). Число заглядываний в темный отсек в контроле в течение опыта в среднем составляло – 6,3, а при действии Фенибута – 14,2. Следовательно, на фоне действия фенибута крысы заглядывали в темный отсек более чем в два раза чаще, чем в контроле (таблица 1). Визуальное наблюдение хода опыта показывало, что на фоне Фенибута крысы были менее напряженными, исследовали камеру, поднимались на задние лапки, обнюхивали пол и стенки ее, исследовали отверстие в темный отсек, заглядывали в него, иногда осторожно просовывали в него лапы и голову, умывались. Но надо сказать, что процесс умывания в большинстве случаев был не совсем обычным, движения крыс были частыми, «нервными». При этом они часто умывались, сидя возле отверстия в темный отсек. Умывание как бы сдерживало рефлекс забегания в отверстие. Крысы в контроле также проявляли некоторую степень ориентировочной активности, но большую часть времени сидели неподвижно.

**Таблица 1. Динамика поведения крыс при выработке пассивно-оборонительного рефлекса в контроле (5 крыс) и на фоне действия Фенибута (5 крыс).**

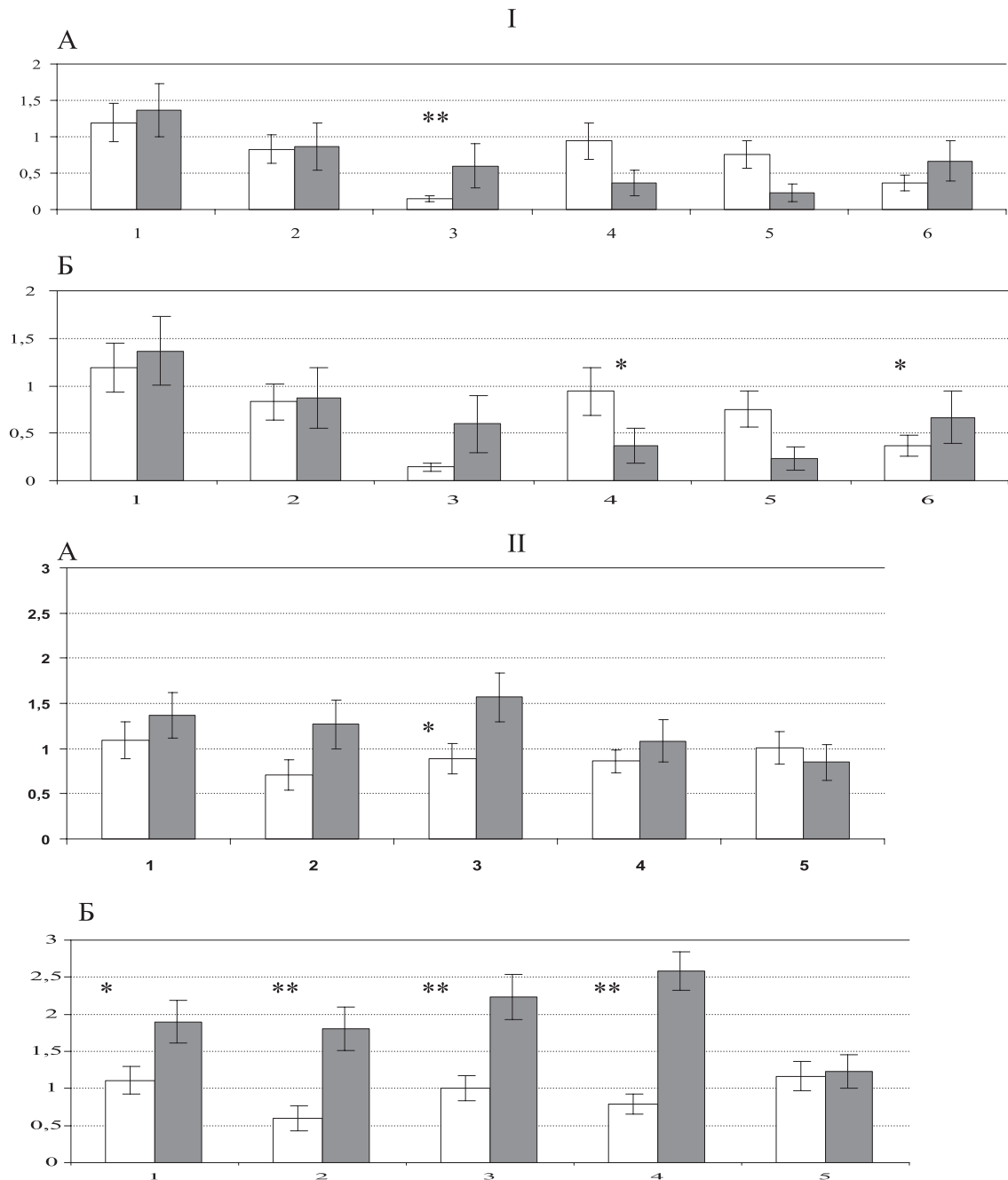
№№ опытов	Число переходов в темный отсек		Число заглядываний в темный отсек	
	Физраствор	Фенибут	Физраствор	Фенибут
1	5	5	2	5
2	1	2	11	14
3	3	1	7	9
4	-	-	3	24
5	1	1	7	10
6	1	2	11	13
7	-	-	8	16
8	-	-	7	17
9	-	-	4	16
10	-	-	3	18
всего	11	11	63**	142

\*\*  $p < 0,01$ , Непараметрический критерий MWW

Во второй серии опытов в процессе выработки у крыс оборонительных и тормозных условных рефлексов по выраженности у них замирания в опасной ситуации были обнару-

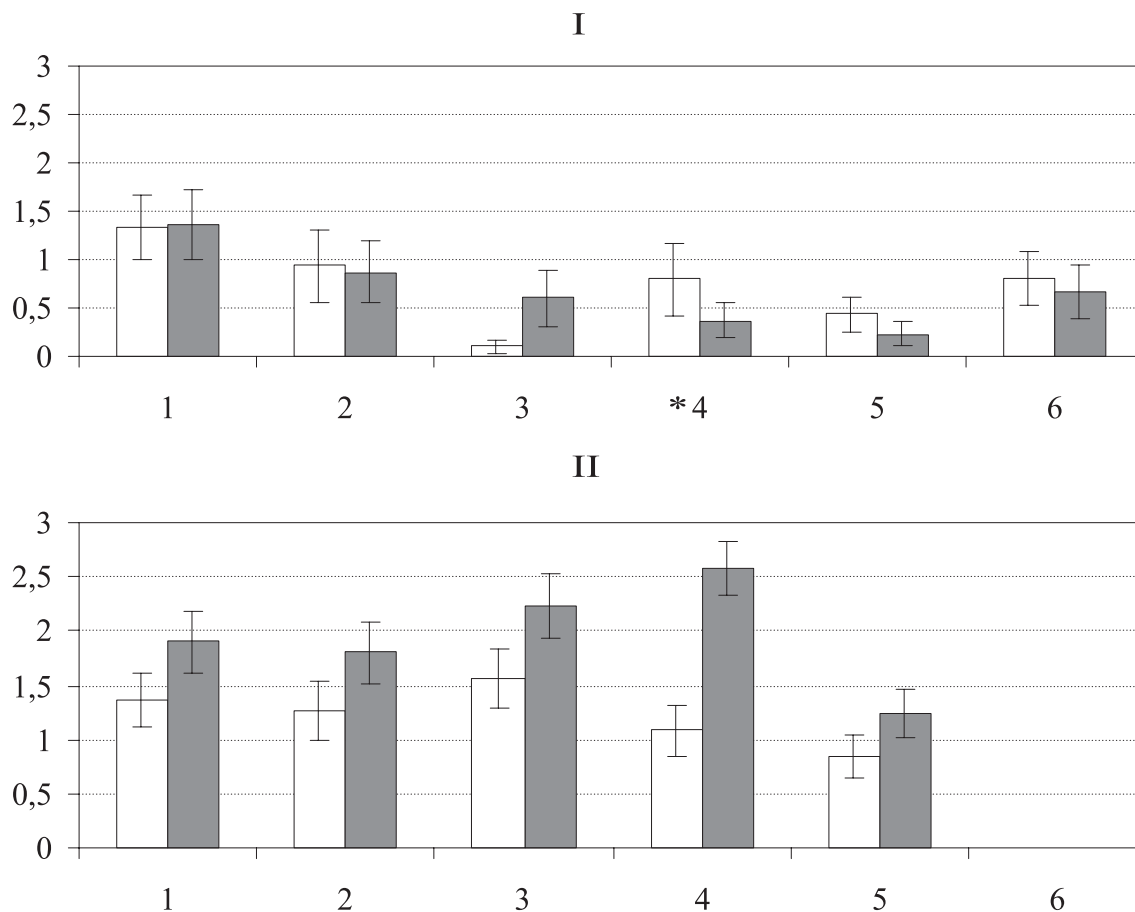
жены индивидуальные различия. Оказалось, что из 12 крыс можно выделить две группы. В первой группе (5 крыс: 2 - в контроле, 3 - в опыте) замирание вырабатывалось постепенно по мере увеличения числа сочетаний вспышек света с ЭРК. При этом оно проявлялось в виде снижения уровня двигательной активности и в межсигнальные периоды, и в период действия подкрепляемых и неподкрепляемых вспышек света (рис 1, I; 2, I; 3, I; 4, I).

Во второй группе (7 крыс: 4 – контроль, 3 - опыт), замирание проявлялось только в контроле в виде ослабления в последних опытах двигательной активности на подкрепляемые вспышки света, (рис.1, II А). В отличие от контроля у крыс второй группы на фоне действия Фенибута возникло повышение уровня движений на вспышки – сигнал оборонительного



**Рис.1.** Сопоставление двигательной активности в интервалах между раздражителями (белые столбики) и в ответ на стимулы (черные столбики) в контроле: А - на вспышки – сигнал оборонительного рефлекса, Б - на неподкрепляемые вспышки на фоне условного тормоза, I - первая группа крыс, II – вторая группа. По вертикали – уровень движений (Хср±m), вычисленный по пяти опытам соответствующей группы крыс в целом, по горизонтали – номера пятерок опытов. Одна звездочка –  $p < 0.05$ , две –  $p < 0.01$ .

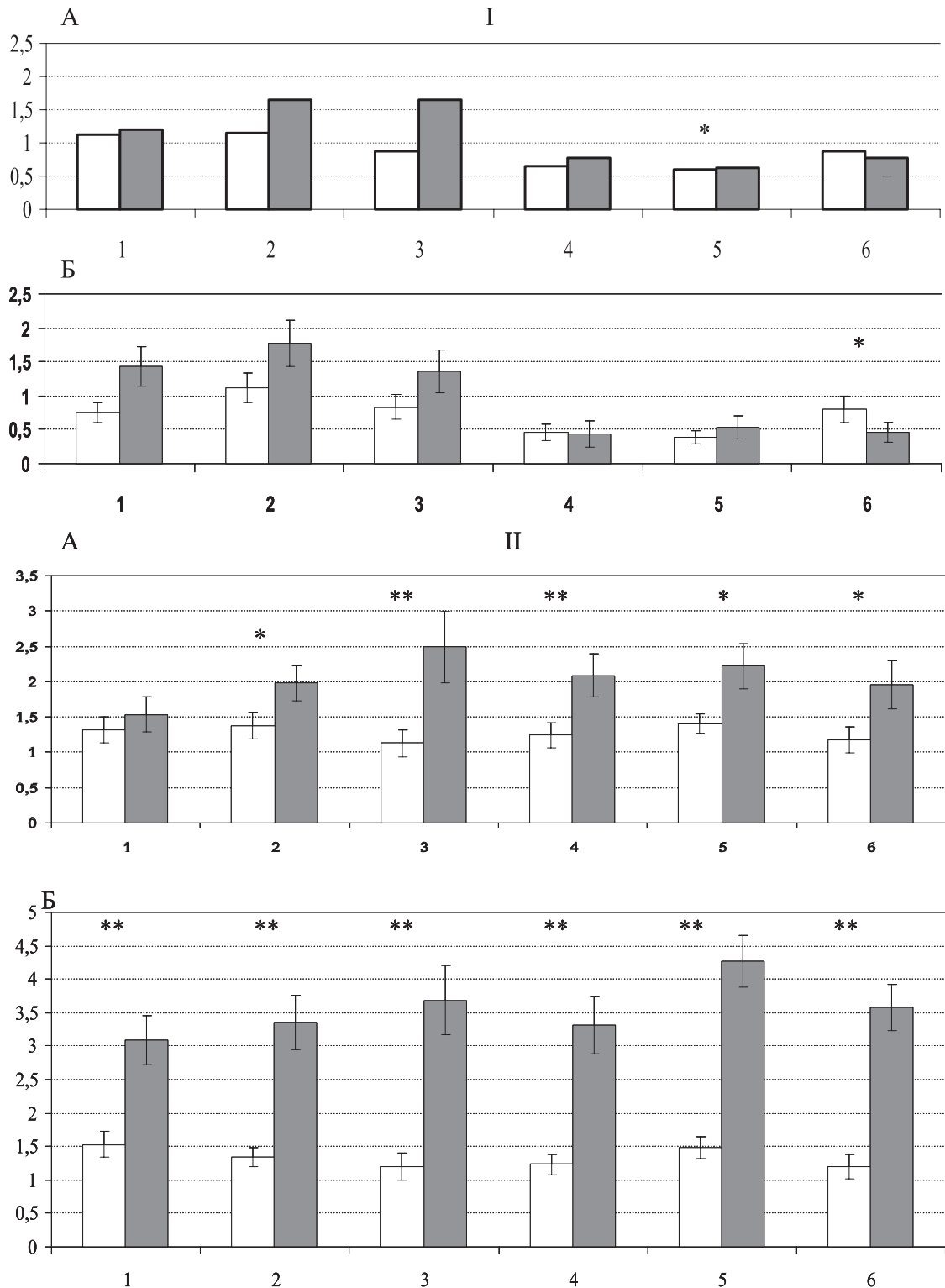
рефлекса, которое было статистически достоверным на всем протяжении выработки рефлекса, за исключением первых пяти опытов (рис. 3, II А). Следовательно, во второй группе крыс на фоне Фенибута происходила выработка оборонительного условного рефлекса в активной его форме.



**Рис. 2.** Сопоставление двигательной активности на вспышки – сигнал оборонительного рефлекса (белые столбики) и на неподкрепляемые вспышки на фоне условного тормоза (черные столбики) в контроле, I - первая группа крыс, II – вторая группа. Обозначения как на рис. 1.

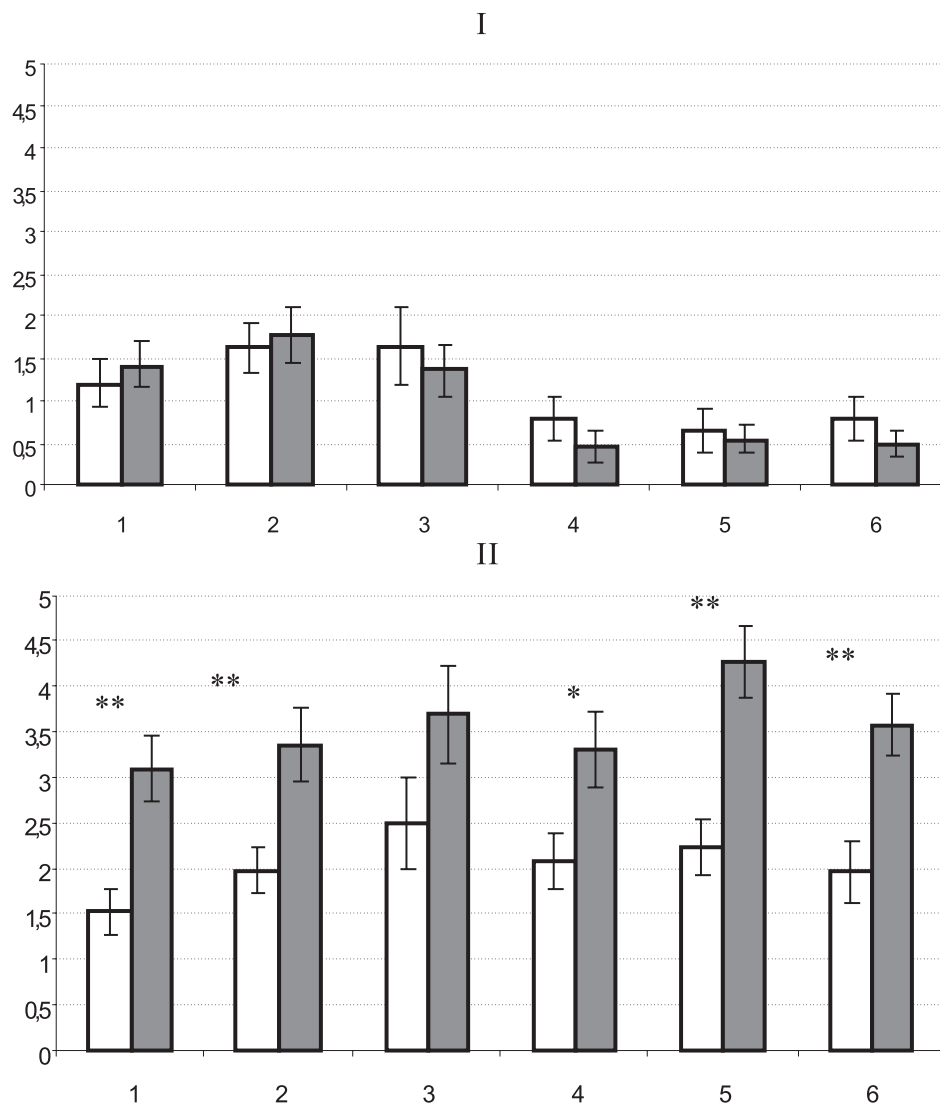
В период действия вспышек на фоне условного тормоза во второй группе крыс уровень двигательной активности по сравнению с таковой в межсигнальные периоды повышался и в контроле (рис. 1, II Б) и особенно на фоне действия Фенибута (рис.3, II Б). Это повышение было более существенным, чем на подкрепляемые вспышки (рис 2, II: рис. 4, II).

По визуальному наблюдению движения на фоне неподкрепляемых вспышек света были ориентировочно-исследовательскими. Крысы ходили по камере, обнюхивали и трогали выступающие места и впадины в местах крепления раздражителей. На фоне действия Фенибута такого рода активность была выражена более отчетливо, чем при введении физраствора. Сравнение динамики движений на неподкрепляемые вспышки показывает, что во второй группе крыс суммация двух факторов – выработка внутреннего торможения и введение Фенибута - агониста ГАМКрецепторов действует особенно интенсивно в сторону повышения их двигательной активности (рис.4 II).



**Рис.3.** Сопоставление двигательной активности в интервалах между раздражителями (белые столбики) и в ответ на стимулы (черные столбики) на фоне введения Фенибута: А - на вспышки – сигнал оборонительного рефлекса, Б - на неподкрепляемые вспышки на фоне условного тормоза, I - первая группа крыс, II – вторая группа. Обозначения как на рис. 1.





**Рис. 4.** Сопоставление двигательной активности на вспышки – сигнал оборонительного рефлекса (белые столбики) и на неподкрепляемые вспышки на фоне условного тормоза (черные столбики) после введения Фенибута, I - первая группа, II – вторая группа. Обозначения как на рис 1.

## Обсуждение результатов

В первой серии экспериментов не было обнаружено влияния фенибута на скорость выработки УРПИ, видимо, вследствие того, что и в контроле, в опыте этот рефлекс вырабатывался с первого – второго сочетания забегания крысы в темный отсек с электрораздражением ее лапок. Однако поведение крыс в контроле и на фоне действия Фенибута существенно отличалось. Фенибут явно уменьшал степень тревожности крыс, ослабляя замирание и растормаживая ориентировочно-исследовательскую активность. Таким образом, результаты экспериментов, полученные в первой серии опытов, выявили такую особенность деривата ГАМК – Фенибута, как ослабление замирания в опасной ситуации, т. е. устранение контекстуального страха.

Во второй серии опытов при выработке оборонительных и тормозных условных рефлексов и по визуальным наблюдениям хода опыта, и по объективным данным статистической обработки результатов были выявлены существенные отличия динамики поведения крыс от поведения кроликов в сходных условиях обучения. У кроликов, фиксированных в станке за лапки, по мере увеличения числа сочетаний и на фоне введения физиологиче-

ского раствора, и при введении Фенибута статистически достоверно увеличивалось число движений на вспышки света – сигнал оборонительного рефлекса и снижалось число ответов на неподкрепляемые вспышки света, включаемые на фоне УТ – непрерывного света (Шульгина, Петрищева, Кузнецова, 1985). В первой группе крыс и в контроле и в опыте также снижалась двигательная активность на неподкрепляемые вспышки света. Но наряду с этим она снижалась и в межсигнальные периоды, и в период действия подкрепляемых вспышек. Можно предполагать, что по мере и увеличения числа сочетаний вспышек с ЭРК и применения вспышек на фоне условного тормоза у животных первой группы возникало состояние тревоги, которое не устранялось действием Фенибута в используемой дозе.

Во второй группе крыс в контроле в ответ на подкрепляемые вспышки двигательная активность в течение первых пятнадцати опытов повышалась, как это происходило и у кроликов, но незначительно, а в последних опытах их активность не отличалась от таковой в межсигнальные периоды. В период действия неподкрепляемых вспышек, т. е. при действии сигнала о том, что боль подаваться не будет, у крыс растормаживалось ориентировочно-исследовательское поведение, которое исходно, вероятно, было частично заторможено вследствие наличия вероятности подачи сочетаний вспышек с электротоком. Движения при действии неподкрепляемых вспышек света в этих условиях во второй группе крыс возникали даже чаще, чем в ответ на подкрепляемые вспышки света. На фоне действия фенибута выработка оборонительного условного рефлекса в этой группе крыс шла также, как у кроликов. Но при действии неподкрепляемых вспышек еще более отчетливо, чем в контроле, наблюдалось растормаживание ориентировочно-исследовательского поведения. Объяснение этого явления, по-видимому, определяется и особенностями методики и этологическими особенностями подопытных животных. Как уже говорилось, у крыс в опасной ситуации отчетливо проявляется особый тип рефлекса: врожденное - безусловнорефлекторное, или выработанное - условнорефлекторное замирание. Замирание (freezing) определяется как проявление пассивно-оборонительной реакции. Как уже говорилось во введении, замирание в опасной ситуации имеет место у многих живых существ, включая человека. Но у одних оно выражено в большей степени, у других в меньшей, вероятно, в зависимости от образа жизни и тактики поведения. В условиях наших опытов в первой серии – Фенибут, и во второй серии оба фактора: и условный тормоз, сигнализирующий отмену болевого подкрепления, и введение Фенибута, деривата тормозного медиатора ГАМК, ослабляли условнорефлекторный страх и вызывали (или облегчали) ориентировочно-исследовательское поведение животных, т. е. устраняли страх, вырабатываемый условнорефлекторно. Следовательно, оба эти фактора ослабляют состояния напряжения. Наши данные согласуются с результатами работы (Garellick M. G., Storm, 2005), где показано ослабление условнорефлекторного замирания под влиянием предварительной выработки латентного торможения, т. е. под влиянием выработки угасательного торможения ориентировочного рефлекса. В. Н. Цанг и соавт. также показали, что условнорефлекторное замирание у крыс, выработанное посредством сочетания звука с ЭРК, и латентное торможение, возникшее вследствие предварительного применения звука без подкрепления, не суммируются, а, напротив, при наличии выработанного латентного торможения замирание на тон выражено слабее. Авторы объясняют это явление тем, что замирание вызвано негативным действием тона, сигнализирующего электрокожное подкрепление. Латентное торможение затрудняет выработку этого рефлекса и поэтому противодействует проявлению условнорефлекторного замирания (Zhang, Murphy, Feldon, 2004). Латентное торможение, вероятно, как и все другие виды внутреннего торможения, имеет ГАМКергическую природу.

Кроме выявления различий в динамике оборонительных условных рефлексов и внутреннего торможения у крыс и кроликов, благодаря применению одной и той же методики в условиях фиксации животных в станке и в условиях свободного поведения обнаружены новые стороны процесса выработки внутреннего торможения. Как известно, в начале выработки новых форм поведения условный стимул исходно не является индифферентным раздражителем, он вызывает ориентировочный рефлекс. По мере совпадения его во времени с биологически значимым изменением в окружающей ситуации стимул становится сигналом этих изменений, а ориентировочный рефлекс затормаживается (Асратян, 1970). При отмене

подкрепления новая форма поведения на действие стимула, приобретающего тормозное значение, затормаживается, ее внешнее проявление исчезает. Выработка классических и инструментальных рефлексов в условиях фиксации животного в станке показывает именно эту сторону процесса – прекращение действия, которое стало неадекватным в данной ситуации. Выработка тех же условных рефлексов при свободном поведении добавляет новый аспект. Оказывается, устранение аверсивного стимула приводит не только к торможению неподкрепляемого условного рефлекса, но и к освобождению исходно заторможенного ориентировочно-исследовательского поведения.

Вопрос о нейрофизиологическом и нейромедиаторном обеспечении реализации рефлекса замирания к настоящему времени изучен широко, но недостаточно. В организации рефлекса замирания, вероятно, принимает участие гиппокамп, поскольку его разрушение приводит к ослаблению замирания (McNish, Gewirtz, Davis, 1997). Условнорефлекторное замирание связывают также с повышенной активацией серотонинергической системы. На том основании, что в этом состоянии снижается частота разрядов пирамидных нейронов гиппокампа, предполагается, что эндогенный 5-HT тормозит нейроны поля CA1 гиппокампа, активируя 5-HT<sub>1A</sub> рецепторы (Tada, Kasamo, Suzuki, Matsuzaki, Kojita, 2004). Экспериментальные данные на уровне поведения, психофармакологии и анализа молекулярных процессов, вовлеченных в приобретение и хранение памяти о рефлексе замирания в опасной ситуации свидетельствуют о том, что основные структуры мозга, определяющие эти процессы и у животных и у людей, – это базолатеральные и центральное ядра миндалины. Про этом интеграция потоков импульсации из проекционных структур таламуса и новой коры от условного стимула и от соматосенсорного подкрепляющего раздражителя при выработке реакции страха происходит в латеральном ядре миндалины. Внешнее проявление страха реализуют структуры центрального ядра миндалины. (Kapp, Frysinger, Gallagher, Haselton, 1979; Romanski, Clugnet, Bordi, Ledoux, 1993; Labar, Gatenby, Gore, Ledoux, Phelps, 1998; Morris, Friston, Buchel, Frith, Young et al. , 1998; Rodrigues, Schafe, Ledoux, 2001; Ledoux, 2003). Получены данные о том, что у мутантных мышей нокаут гена статина, цитоплазматического фосфопротеина, который регулирует «сборку» и «демонтаж» транспортных микротрубочек в нервных клетках, препятствует проявлению врожденного страха и формированию приобретенного (Shumyatsky, Malleret, Shin, Takizawa, Tully et al. 2005). Статин локализуется по преимуществу в нервных путях, передающих информацию к латеральному ядру миндалины и почти отсутствует в гиппокампе.

Каким образом прекращается мышечная активность в момент замирания, можно предполагать лишь на основе косвенных данных, по аналогии с подобными функциональными состояниями типа животного гипноза или парадоксального сна. При животном гипнозе, возникающем на внезапное действие тактильных и проприоцептивных раздражителей и имеющем черты сходства с замиранием, обнаружена активация определенных нейронов ствола мозга, которые оказывают тормозное действие на мотонейроны спинного мозга (Hisamitsu, Fujishita, Asamoto, Nakamura, Takeshige, 1992).

В опытах на мышах показано, что состояние и обусловленного, и контекстуального страха, а также страх, возникающий при предъявлении незнакомых стимулов, реализуется на фоне усиления тета-ритма в гиппокампе и в миндалине, синхронно возникающего в этих структурах (Seidenbecher, Laxmi, Stork, Pape, 2003). В таком случае замирание имеет общие черты с состоянием парадоксального сна. Имеются данные о том, что в оральном ядре моста имеются нейроны, которые активируются в состоянии этой фазы сна и предположительно определяют характерное для нее торможение мышечной активности (Дергачева, Мейерс, Буриков, 2004). Нарушения парадоксального сна связывают с нарколепсией. Предполагают, что катаlepsия, один из основных симптомов нарколепсии, определяется нарушением функций структур мозга, обеспечивающих реализацию мышечной атонии в состоянии парадоксального сна. В свою очередь, нейроны орального ядра находятся под контролем системы ГАМКергических нейронов (Luppi, Clement, Sapin, Gervasoni et al. 2011).

Значительно менее исследовано участие высших отделов мозга в реализации рефлекса замирания и в его затормаживании. В опытах на кроликах показано, что

при действии слабых индифферентных раздражителей у них возникает ориентировочно-исследовательское поведение, при более интенсивных – замирание (Павлова, Ванециан, 2006). Этот факт указывает на то, что безусловнорефлекторное замирание имеет более высокий порог для своего возникновения, чем ориентировочно-исследовательское поведение. По данным тех же авторов, рефлекс замирания, подобно ориентировочному рефлексу, при повторении исходно незнакомых раздражителей от опыта к опыту подвержен угашению. Следовательно, активация структур мозга, реализующих этот рефлекс, при повторении вызывающего его стимула затормаживается. В то же время, в период самого замирания в активности нейронов новой коры и гиппокампа кроликов по сравнению с состоянием спокойного бодрствования увеличивалась выраженность частот в дельта-диапазоне (2 - 4 Гц), а выраженность их в тета-ритме (5 – 7 Гц) – снижалась. Судя по этим признакам, в момент замирания в коре головного мозга кроликов, как и при выработке внутреннего торможения, усиливается гиперполяризационное торможение (см. обзорную работу: Shul'gina, 2005)

Каким образом при выработке внутреннего торможения, как обнаружено в наших опытах, происходит затормаживание условного рефлекса замирания? Как уже говорилось, при выработке внутреннего торможения стимул, приобретающий тормозное значение, судя по изменениям биоэлектрической активности мозга, активирует локальные и общемозговые тормозные системы, усиливая гиперполяризационные процессы, прежде всего, в проекционных структурах условного стимула (Шульгина, Петрищева, Кузнецова, 1985; Shul'gina, 2005). Распространение возбуждения к эффекторам при этом ослабляется. Возможно, именно этот процесс прекращает поступление возбуждения от условного стимула из проекционных структур таламуса и неокортекса к латеральной миндалине, вследствие чего и не воспроизводится память о его негативном сигнальном значении. Было обнаружено, что в базальном ядре миндалины при выработке условнорефлекторной реакции страха у мышей происходило существенное увеличение размеров ГАМКергических синапсов, которое при угашении этой реакции возвращалось к норме. При этом, вероятно, как следствие увеличения синаптического поля, снижалась плотность как внесинаптических, так и синаптических рецепторов  $\text{GAMK}_A\text{-}\gamma 2$  субъединиц (Kasugai, Hauschild, Sieghart, Shigemoto, Singewald et al., 2010). Показано также, что плотность субъединиц  $\alpha 2$   $\text{GAMK}_A$  рецептора в миндалине и уровень гефирина (переносчика рецепторов ГАМК) в гиппокампе отрицательно коррелирует у крыс с высоким уровнем условнорефлекторного страха (Lerner, Wislovska-Stanekb, Skorzewska, Masciejaka, Scyndler et al. 2010).

Таким образом, результаты наших опытов при учете данных литературы позволяют предположить, что оба фактора, и выработка внутреннего торможения, и Фенибут затормаживают рефлекс замирания, возникающий при активации базолатерального и центрального ядер миндалины, вследствие повышения уровня активности ГАМКергической нейромедиаторной системы мозга. Сходные результаты получены в опытах на мышях. Показано, что ослабление активности нейронов типа I центрального ядра миндалины посредством их гиперполяризации вызывает активацию в новой коре головного мозга и переход от реакции замирания на звук, ассоциированный с электростимуляцией, к ориентировочно-исследовательскому поведению (Gozzi, Jain, Giovanelli, Bertollini, Crestan et al. 2010). Следовательно, реализация условнорефлекторного страха и его угашение связаны со сложными перестройками взаимодействия возбуждения и торможения в новой коре и в подкорковых структурах.

Проведенная в работе (Pilc, Nowak, 2005) систематизация данных о функциональной роли  $\text{GAMK}_B$  рецепторов приводит авторов к выводу о том, что агонисты  $\text{GAMK}_B$  рецепторов в будущем могут быть основой для разработки анксиолитиков, а антагонисты – для антидепрессантов. Полученные в нашей работе результаты показывают, что Фенибут – неспецифический агонист ГАМК рецепторов, усиливающий и тормозные, и возбуждающие компоненты реакций нейронов в неокортексе (Шульгина, Петрищева, Кузнецова, 1985), является одним из таких анксиолитиков и дает объяснение благоприятного действия этого препарата на состояние больных с нарушением взаимодействия возбуждающих и тормозных процессов в центральной нервной системе..

## Выводы

В опытах на крысах в условиях свободного поведения при выработке условного рефлекса пассивного избегания показано, что Фенибут – неспецифический агонист ГАМК<sub>A</sub> и ГАМК<sub>B</sub> рецепторов вызывает ослабление контекстуального - обстановочного страха и растормаживает ориентировочно – исследовательское поведение.

При выработке оборонительного рефлекса на вспышки света при подкреплении их электрокожным раздражением конечности и условного тормоза обнаружено, что у половины подопытных животных и выработка внутреннего торможения и Фенибут вызывают ослабление и контекстуального и условнорефлекторного страха также в форме растормаживания ориентировочно-исследовательского поведения.

Полученные результаты при учете данных литературы позволяют предположить, что оба фактора затормаживают возникающий в опасной ситуации рефлекс замирания - аналог биологического страха у людей, вследствие повышения уровня активности ГАМКергической нейромедиаторной системы мозга.

## Литература

- Абрамов Н. (1999). *Словарь русских синонимов и сходных по смыслу выражений*. 7-е изд., стереотип. Москва: Русские словари.
- Асратян, Э. А (1970). *Очерки по физиологии условных рефлексов*. Москва: Наука. 259 с.
- Большой Энциклопедический Словарь (2013). *Онлайн версия самого большого и полного энциклопедического словаря, выпускавшегося в СССР*. Источник: Издательство Большая Российская энциклопедия.
- Дергачева, О. Ю., Мейерс, И. Э., Буриков, А. А. (2004). Влияние электрического раздражения заднего отдела гипоталамуса на импульсную активность нейронов орального ядра моста. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*, 90 (9), 1094-1102.
- Коган, А. Б. (1962). Выражение процессов высшей нервной деятельности в электрических потенциалах мозга при свободном поведении животного. В кн. *Электроэнцефалографическое исследование высшей нервной деятельности*. Москва: Изд-во АН СССР, 42 – 53.
- Кудрявцева, Н. Н. (2013). *Тревога как социальная болезнь*. Retrieved from [http://wsyachina.narod.ru/social\\_sciences/disquiet.html](http://wsyachina.narod.ru/social_sciences/disquiet.html).
- Лоренц, К. (1998). *Оборотная сторона зеркала*. Москва: Республика.
- Мехилане, Л. С., Ряго, Л. К., Алликметс, Л. Х. (1990). *Фармакология и клиника фенибута*. Тарту: ТГУ, 148 с.
- Ноздрачев, А. Д. (1983). *Физиология вегетативной нервной системы*. Ленинград: Медицина.
- Павлова, И. В., Ванециан, Г. Л. (2006). Активность нейронов неокортекса и гиппокампа кроликов при ориентировочно-исследовательском поведении и замирании. *Российский физиологический журнал*, 92 (11), 1273 - 1281.
- Перекалин, В. В., Зобачева, М. М. (1959). Синтез g-аминокислот и пирролидонов. *Журнал общей химии*, 29 (9), 2905-2910.
- Сеченов, И. М. (1952). *Рефлексы головного мозга. Избранные произведения*. Т. 1. Москва – Ленинград: Издательство АН СССР, 7–127.
- Шульгина, Г. И., Петрищева, А. П., Кузнецова, Г. Г. (1985). Влияние производного ГАМК - фенибута на поведение и активность нейронов зрительной коры кроликов при выработке оборонительного рефлекса и внутреннего торможения. *Журнал высшей нервной деятельности*, 35 (4), 695-702.
- Шульгина, Г. И. (2006). Обучение торможению поведения морской звезды *Asterias rubens*. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*, 42 (2), 130 – 133.
- Шульгина, Г. И., Зяблицева, Е. А., Косицын, Н. С. (2009) Влияние агонистов ГАМК<sub>A</sub> и ГАМК<sub>B</sub> рецепторов на выработку оборонительных и тормозных условных рефлексов. *Доклады Академии Наук*, 429 (2), 271 – 273.
- Щербатых, Ю. В., Ноздрачев, А. Д. (2013). *Физиология и психология страха*. Retrieved from <http://upware.narod.ru/strah.htm>

- Garelick, M. G., Storm, D. R. (2005). The relationship between memory retrieval and memory extinction. *PNAS*, 102 (26), 9091 – 9092.
- Gozzi, A., Jain, A., Giovanelli, A., Bertollini C, Crestan V, Schwarz A. J., Tsetsenis T., Ragozzino D., Gross C. T., Bifone, A. (2010). A neural switch for active and passive fear. *Neuron*, 67 (4), 656-666.
- Hisamitsu, T., Fujishita, M., Asamoto, S., Nakamura, A., Takeshige, C. (1992). Serotonergic neurons in the brainstem modulate animal hypnosis. *Brain Research Bulletin*, 29 (2), 141-145.
- Kapp, B. S., Frysinger, R. C., Gallagher, M., Haselton, J. R. (1979). Amygdala central nucleus lesions: effect on heart rate conditioning in the rabbit. *Physiology of Behavior*, 23, 1109-1117.
- Kasugai, Yu., Hauschild, M., Sieghar, W., Shigemoto, R., Singewald, N., & Ferraguti, F. (2010). Fear learning triggers structural changes at GABAergic synapses in the basal amygdala. *From 16th Scientific Symposium of the Austrian Pharmacological Society (APHAR)*. Vienna, Austria. 25-27 November 2010. *BMC Pharmacology* 10 (Suppl.).
- LaBar, K. S., Gatenby, J. C., Gore, J. C., LeDoux, J. E., Phelps, E.A. (1998). Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron*, 20 (5), 937-945.
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cellular Molecular Neurobiology*, 23 (4-5), 727 - 738.
- Lehnera, M., Wisłowska-Stanekb, A., Skórzewska, A., Maciejaka, P., Szyndler, J., Turzyńska, D., Sobolewska, A., & Płaźnika, A. (2010). Differences in the density of GABA-A receptor alpha-2 subunits and gephyrin in brain structures of rats selected for low and high anxiety in basal and fear-stimulated conditions, in a model of contextual fear conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 94 (4), 499-508.
- Liden, W. H., Phillips, M. L., Herberholz, J. (2010). Neural control of behavioural choice in juvenile crayfish. *Proceedings of the Royal Society B*, 277 (1699), 3493-3500.
- Luppi, P. H., Clément, O., Sapin, E., Gervasoni, D., Peyron, C., Léger, L., Salvert, D., Fort, P. (2011). The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep Medicine Reviews*, 15 (3), 153-163.
- McNish, K. A., Gewirtz, J. C., Davis, M. (1997). Evidence of contextual fear after lesions of the hippocampus: a distribution of freezing but not fear-potentiated startle. *Journal of Neurosciences*, 17 (23), 9353-9360.
- Morris, J. S., Friston, K. J., Buchel, C., Frith, C.D., Young, A.W., Calder, A.J., Dolan, R.J.(1998). A neuro-modulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain*. 121 (Pt 1), 47-57.
- Pilc, A., Nowak, G. (2005). GABA-ergic hypothesis of anxiety and depression: focus on GABA-B receptor. *Drugs Today*. 41 (11), 755 - 766.
- Rodrigues, S. M., Schafe, G. E., LeDoux, J. E. (2001). Intra-amygdala blockade of the NR2B subunit of the NMDA receptor disrupts the acquisition but not the expression of fear conditioning. *Journal of Neurosciences*, 21 (17), 6889-6896.
- Romanski, L. M., Clugnet, M. C., Bordi, F., LeDoux, J. E. (1993). Somatosensory and auditory convergence in the lateral nucleus of the amygdala. *Behavior Neurosciences*, 107 (3), 444-450.
- Seidenbecher, T., Laxmi, T. R., Stork, O., Pape, H. Ch. (2003). Amygdala and Hippocampal Theta Rhythm Synchronization during Fear Memory Retrieval. *Science*, 301 (5634). 846-850.
- Shulgina, G. I. (2005). The Neurophysiological Validation of the Hyperpolarization Theory of Internal Inhibition. *Spanish Journal of Psychology*, 8 (1), 86–99.
- Shul'gina, G. I. (2013). Disinhibition as the Foundation for Reinforcement in Conditioned Acquisition of Active Behaviors. *Psychology Research*, 3 (2), 53-68.
- Shumyatsky, G. P., Malleret, G., Shin, R. M., Takizawa, Sh., Tully, K. et al. (2005). Stathmin, a gene enriched in the amygdala, controls both learned and innate fear. *Cell*, 123 (4), 697–709.
- Tada, K., Kasamo, K., Suzuki, T., Matsuzaki, Y., Kojima, T. (2004). Endogenous 5-HT inhibits firing activity of hippocampal CA1 pyramidal neurons during conditioned fear stress-induced freezing behavior through stimulating 5-HT1A receptors. *Hippocampus*, 14 (2), 143-147.
- Zhang, W. N., Murphy, C. A., Feldon, J. (2004). Behavioural and cardiovascular responses during latent inhibition of conditioned fear: measurement by telemetry and conditioned freezing. *Behavior Brain Research*, 154 (1), 199-209.

## Summary

### RESTRAIN OF FEAR: PARTICIPATION OF GABA NEUROTRANSMITTER SYSTEM

**Galina I. Shulgina**

Institute of the Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

**Darya A. Berezhnaya**

Military University MO, Moscow, Russia

**Nikolai A. Parfentyev**

All-Russian Research Institute of Optical and Physical Measurements, Moscow, Russia

*In experiences on rats in the conditions of free behavior at development of a conditioned of passive avoidance reflex (the first series) and a defensive reflex and a conditional inhibition (the second series) it is revealed, and elaboration of internal inhibition and Phenibut – a nonspecific agonist of  $GAMK_A$  and  $GAMK_B$  receptors cause in experimental animals weakening of freezing arising in a dangerous situation, and a disinhibition of research behavior. Results of experiences in the accounting of data of the literature allow to assume that both factors, and elaboration of internal inhibition, and Phenibut weaken freezing – the phenomenon used in experiments as a biological analog of fear, owing to increase of level of activity of the GABA neurotransmitter system of a brain.*

**Key words:** *training, freezing, fear, inhibition, disinhibition, GABA, Phenibut.*

*Advised by Irena Gailienė,  
SMC „Scientia Educologica“, Lithuania*

Received: *June 03, 2013*

Accepted: *July 15, 2013*

---

**Galina I. Shulgina**

PhD, Leading Researcher, Institute of the Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Polini Osipenko Street, 16, 33, Moscow, Russia.  
E-mail: shulgina28@mail.ru

---

**Darya A. Berezhnaya**

Psychologist, Military University MO, Turistskaya Street, 2, 13, Moscow, Russia.

---

**Nikolai A. Parfentyev**

Engineer, All-Russian Research Institute of Optical and Physical Measurements, 46, Ozernaya Street, 119361, Moscow, Russia.  
Website: <http://www.vniiofi.ru/>

---