

## ФОРМИРОВАНИЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ МОТОРНОГО ПРЕДПОЧТЕНИЯ У КРЫС

*Сташкевич И.С.*

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

Накопленные за последние годы данные свидетельствуют о том, что мозг животных, в том числе и грызунов, анатомически, нейрохимически и функционально латерализован, а одним из важнейших принципов функционирования мозга является латеральная специализация больших полушарий – симметричные образования правого и левого полушарий мозга выполняют свои специфические функции (см. обзоры Бианки, 1985, 1989; Абрамов, Абрамова, 1996; Glick, Shapiro, 1985; Carlson, Glick, 1989; Denenberg, 1981, 1983; Denenberg, Yutzey, 1985; Nottebohm, 1979). Одним из проявлений функциональной асимметрии мозга является моторная асимметрия - предпочтение правой или левой стороны при локомоции, плавании, выборе рычага, различное направление вращательных движений и, наконец, предпочтительное использование правой или левой конечности при выполнении манипуляционных двигательных навыков. Однако остаются недостаточно изученными основные вопросы – имеет ли место различный вклад правого и левого полушария мозга в организацию и реализацию моторной асимметрии и, если имеет, то в чем заключаются эти различия. Одним из подходов к решению этого вопроса могут служить сравнительные исследования особенностей формирования и реализации двигательной задачи животными с разным двигательным предпочтением – правшами (доминирующее левое полушарие) и левшами (доминирующее правое полушарие). Адекватной экспериментальной моделью (Peterson, 1942), которая наиболее четко выявляет функциональную двигательную асимметрию, является использование одной конечности крысами при доставании корма из узкой горизонтальной трубки-кормушки. В этой ситуации крысы вынуждены использовать одну лапу, однако, несмотря на возможность использовать любую лапу условиях свободного выбора конечности, большинство из них предпочитает правую или левую. Изучение сходства и различий при формировании данного моторного навыка, и его реализации у крыс-правшей и крыс-левшей позволяет сопоставить роль правого и левого полушарий в этих процессах. Следует,

однако, иметь ввиду, что такие сравнительные исследования требуют, прежде всего, надежного разделения крыс на правой и левой, а результаты этого разделения в значительной степени могут зависеть от метода их оценки. Известно, что в начале обучения у большинства крыс в захвате и извлечении пищи участвуют попеременно обе лапы, а максимальное предпочтение одной из них формируется в процессе обучения (Микляева, 1989; Микляева и др., 1989; Сташкевич, Куликов, 2000; Сташкевич и др., 2001). Специально проведенные исследования показали, что предпочтение, определенное кратковременным тестированием не всегда определяет характер двигательной латерализации в процессе продолжающегося обучения (Сташкевич, Куликов, 2000). В ходе обучения (81 крыса линии Вистар) выраженного уровня предпочтения (как право -, так и левостороннего) достигли не только крысы с изначальным доминированием конечности (59% из общего числа исследуемых животных), но и те, у которых в начале обучения предпочтение отсутствовало вовсе (23%), и даже животные с исходно противоположным знаком (6%). Кроме того, 12% крыс, несмотря на наличие предпочтения в начале обучения в ходе тренировки его неоднократно меняют, и в конечном итоге являются амбидекстрами. Представляется вероятным, что уровень доминирования конечности, определенный по показателям кратковременного тестирования, может быть промежуточным результатом периодических колебаний характера и степени двигательной асимметрии, отражающих текущее функциональное состояние животных (Фокин, Пономарева, 2004) или их предшествующий опыт (Denenberg, 1981; Denenberg, Yutzey, 1985; Tang, Verstyne, 2002). Учитывая эти факторы, для проведения соответствующих сравнительных исследований представляется более правомерным разделение крыс на правой и левой по результатам предпочтения, сложившегося к концу обучения.

Кроме того, следует остановиться на тех критериях, которые используются для оценки формирования латерализованного навыка. В ряде исследований отмечается, что перед каждым успешным взятием пищи предпочитаемой лапой животные обычно выполняют несколько безуспешных предваряющих движений (Йолтуховский, 1997; Сташкевич, Куликов, 2004; Zhuravin, Bures, 1986), однако упускается из виду, что в предваряющих попытках могут участвовать попеременно обе лапы и лишь хорошо обученные животные выполняют эти движения одной (предпочитаемой) лапой. Очевидно, что не только максимальное предпочтение конечности для взятия пищи, но и реорганизация бимануальных движений в предваряющих попытках является важным показателем становления латерализованного навыка в ходе обучения. Тем не менее, ди-

намика реорганизации бимануальных реакций в предваряющих движениях ранее специально не исследовалась, и данные о временном соотношении этих двух процессов латерализации навыка (предваряющие попытки и успешное взятие) отсутствуют.

В нашей работе (Сташкевич, Куликов, 2006) исследовался характер участия обеих конечностей в ходе обучения, как при выполнении завершающего движения (взятие пищи), так и в предваряющих попытках у крыс правой и левой (самцы линии Вистар в возрасте 1.5 - 2 мес., масса 250-300г). После 48 – часовой пищевой депривации крысы обучались доставать корм (пищевые шарики) лапой из узкой горизонтальной трубки – кормушки (внутренний диаметр 1.3 см), прикрепленной в центре передней стенки камеры на расстоянии 5 см от пола. Перед началом пробы трубка была закрыта стержнем – поршнем. Кормушку открывали вручную, и пищевые шарики (диаметр 3 - 3.5мм, масса 4.5мг) подавались в трубку через расположенное в ней отверстие (диаметр 8 мм) на расстоянии 40мм от входа в кормушку. Дальнейшее расстояние между пищей и входным отверстием в кормушку регулировалось стержнем. Отсчет удачно выполненных проб начинался с момента успешного взятия пищи лапой с расстояния 5мм от входа в кормушку (подвижка корма стержнем). Как правило, с такого короткого расстояния крысы выполняли не более 2-3 проб, а затем расстояние последовательно увеличивалось до 20-25мм от входа в кормушку и поддерживалось во всех дальнейших пробах. Для успешного захвата и извлечения пищи крысы увеличивали глубину просовывания лапы. Когда все движения, выполненные крысой после подачи порции корма, заканчивались успешным его извлечением, кормушку вручную закрывали, и проба считалась выполненной. В течение каждой пробы вели визуальное наблюдение за характером использования конечностей животным. Отмечали, какой лапой крыса доставала пищу из кормушки, и предшествовали ли этому предварительные движения только этой лапы или животное использовало попеременно то одну, то другую конечность. Для оценки характера и степени предпочтения конечности в захвате и извлечении пищи служил коэффициент асимметрии ( $K_{ac}$ ), вычисляемый по формуле

$$K_{ac} = \frac{П - Л}{П + Л},$$

где П - число успешных взятий правой лапой, Л - левой (из 10 проб).

Для оценки использования конечностей в движениях, предваряющих успешное взятие, служил бимануальный коэффициент асимметрии ( $BK_{ac}$ ), вычисляемый по формуле

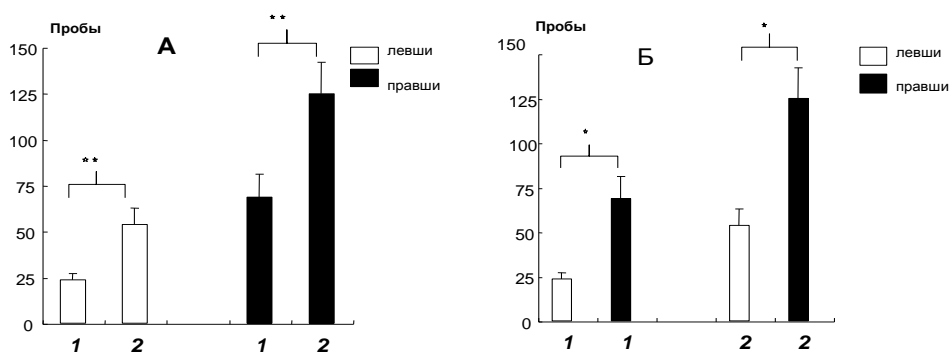
$$BK_{ac} = \frac{(П + Л) - Б}{...}$$

П + Л + Б,

где П - число проб (из 10), выполненных с использованием в предварительных попытках исключительно правой лапы, Л - выполненных исключительно с использованием левой, Б - число проб с бимануальными движениями. Независимо от направления предпочтения, отрицательное значение  $BK_{ac}$  указывает на отклонение в сторону проб с бимануальными реакциями. Для каждого животного вычисляли значения  $K_{ac}$  и  $BK_{ac}$  в последовательных блоках из 10 проб в течение 6 экспериментальных дней (300 проб, по 50 проб в день). На основании значений  $K_{ac}$  определяли число проб, с момента выполнения которых крыса обнаруживала максимальное предпочтение конечности для извлечения пищи ( $K_{ac} = 1$  у правой и  $K_{ac} = -1$  у левой) и число таких крыс в каждом блоке. На основании значений  $BK_{ac}$  определяли число проб, с момента выполнения которых у крысы отсутствовали бимануальные реакции в предварительных попытках ( $BK_{ac} = 1$  как у правой, так и у левой) и число таких крыс также на последовательных этапах обучения. Полученные индивидуальные результаты усреднялись отдельно для крыс-правшей и крыс-левшей.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica-5 с использованием критериев Стьюдента (t-test) и Манна-Уитни для межгрупповых сравнений, парного критерия Вилкоксона и критерия Стьюдента (t-test) для парных сравнений при оценке результатов в пределах одной группы, а также биномиального критерия для сравнения двух долей (процентов). Так как результаты проверки значимости различий, как по параметрическим, так и непараметрическим критериям были идентичны, то приведены значения достоверности различий (p) по критерию Стьюдента. Для оценки скорости обучения применялась квазиньютоновская аппроксимация экспериментальных данных соответствующим уравнением нелинейной регрессии.

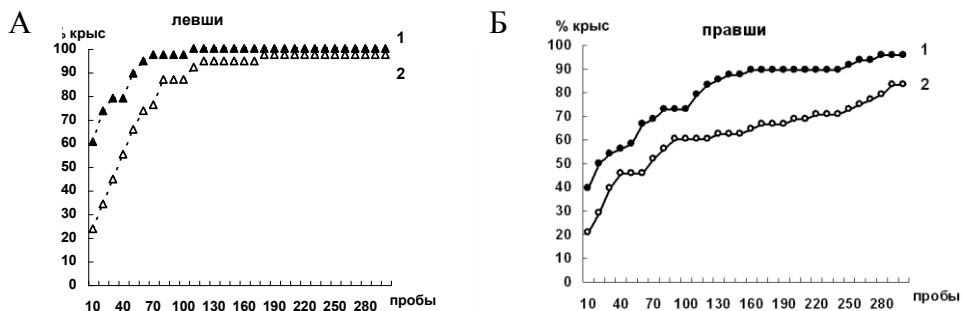
В зависимости от конечного результата обучения, крысы, обучившиеся данному навыку ( $n = 86$ ), были разделены на две группы - правшей и левшей. В группу правшей вошли животные ( $n = 48$ ), которые в конце обучения преимущественно ( $0.4 < K_{ac} \leq 1$ ) использовали правую лапу для извлечения корма, в группу левшей - крысы ( $n = 38$ ), преимущественно использовавшие левую ( $-1 \leq K_{ac} < -0.4$ ).



**Рис. 4.1.** Среднее число проб, необходимых для формирования максимального предпочтения конечности при извлечении пищи (1) и исчезновения предваряющих бимануальных движений (2) у левшей и правшей (А) и межгрупповые сравнения результатов (Б). По оси ординат - среднее число проб ( $\pm$ стандартная ошибка среднего). \* - достоверные различия  $p < 0.01$ , \*\* -  $p < 0.001$ . Объяснение в тексте.

В результате исследования оказалось (Рис. 4.1А), что для крыс- правшей среднее число проб ( $\pm$  стандартная ошибка средней), выполненное до достижения абсолютного предпочтения правой лапы в захвате и извлечении пищи составило  $68.75 \pm 12.1$  (1), тогда как для полного исчезновения бимануальных предваряющих движений (2) им потребовалось выполнить достоверно большее число проб –  $124.79 \pm 17.25$  ( $p = 0.0001$ ). Для крыс-левшей среднее число проб, требуемых для абсолютного предпочтения левой лапы в захвате и извлечении пищи (1) равнялось  $23.42 \pm 3.7$ , а для полного отсутствия бимануальных реакций в предварительных попытках (2) проб было выполнено достоверно больше  $53.68 \pm 9.05$  ( $p = 0.0001$ ). Межгрупповое сравнение этих результатов (рис.4.1, Б) показало, что и для достижения абсолютного доминирования предпочитаемой конечности в успешных попытках (1), и для полного отсутствия бимануальных реакций в предварительных движениях (2), крысы – левши выполняют достоверно меньше проб, чем крысы – правши ( $23.42 \pm 3.7$  vs.  $68.75 \pm 12.1$ ,  $p = 0.001$ , и  $53.68 \pm 9.05$  vs.  $124.79 \pm 17.25$ ,  $p = 0.001$  соответственно). Для оценки динамики формирования этих показателей в ходе обучения было проанализировано число крыс с максимальным предпочтением конечности при доставании пищи и крыс с полным отсутствием предварительных бимануальных движений на последовательных этапах обучения и соот-

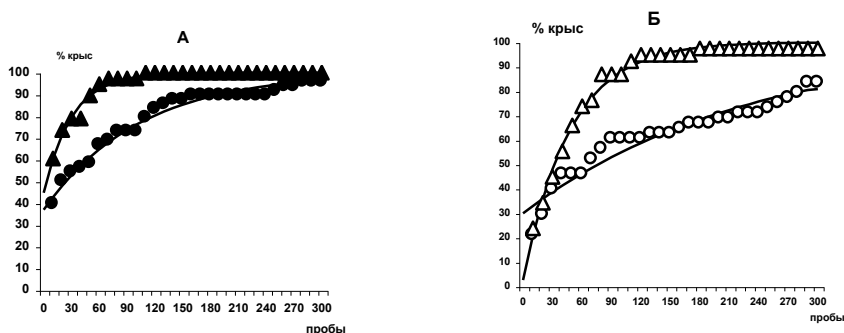
ношение этих показателей у правой и левой. Результаты представлены на рис. 4.2.



**Рис.4.2.** Формирование максимального предпочтения конечности для извлечения пищи и латерализованной двигательной координации у крыс правой и левой. По горизонтали – блоки по 10 проб; по вертикали - процент крыс с максимальным предпочтением конечности для взятия пищи (1) и крыс с отсутствием бимануальных реакций в предварительных движениях (2) в группе правой (А) и левой (Б) в различные периоды обучения.

Видно, что в самом начале обучения (первые 10 проб), как в группе правой (рис. 4.2, А), так и в группе левой (рис. 4.2, Б), количество крыс, извлекающих пищу исключительно предпочитаемой лапой, заметно больше, чем крыс, использующих исключительно эту же лапу в предварительных попытках, т.е. с полным отсутствием бимануальных реакций (39.5 % vs 21 %,  $p = 0,04$  и 60.5% vs 23.7 %,  $p = 0.002$ , соответственно). В ходе дальнейшей тренировки в обеих группах последовательно увеличивается как число крыс с абсолютным доминированием предпочитаемой лапы в доставании корма (1), так и их число с отсутствием бимануальных движений в предшествующих попытках (2). Однако в группе левой (рис.4.2, Б) число крыс с максимальным предпочтением левой лапы при выполнении завершающего движения достоверно преобладает над числом крыс с полным отсутствием бимануальных реакций в предварительных движениях лишь до 70 проб (97.36% vs 76.13%,  $p=0,009$ ). Далее это преобладание становится менее выраженным, а после выполнения 130 проб подавляющее большинство левой используют только левую лапу и в предварительных попытках. У крыс – правой (Рис.4.2А) преобладание числа крыс с максимальным предпочтением правой лапы в успешных по-

пытках над числом крыс с полным отсутствием бимануальных реакций в предварительных движениях сохраняется на всех этапах обучения. Межгрупповые различия представлены на рис.4.3.



**Рис.4.3.** Сравнительное соотношение числа крыс с максимальным предпочтением конечности для взятия пищи (А) и с отсутствием бимануальных реакций в предварительных движениях (Б) у правшей и левшей на последовательных этапах обучения. Экспериментальные данные обозначены кружками (для правшей) и треугольниками (для левшей). Сплошные линии – теоретические кривые, отражающие процент обученных животных в конце каждого этапа тренировки.

При выполнении завершающего движения (Рис. 4.3 А) число крыс – левшей (треугольники) с абсолютным доминированием левой лапы для доставания корма значительно больше, чем крыс – правшей (кружки) с максимальным предпочтением правой лапы как в первых 10 пробах (60.5 и 39 % соответственно,  $p = 0,04$ ), так и при дальнейшей тренировке. Даже при выполнении крысами 240 проб это преобладание еще статистически значимо (100 и 89% соответственно,  $p = 0,03$ ). Процент животных, у которых полностью отсутствуют бимануальные реакции в предварительных попытках (рис. 4.3 Б), в самом начале обучения мало отличается у правшей и левшей и сравнительно невелик (20.8 и 23.6, соответственно), и их последующее увеличение также практически совпадает вплоть до выполнения 40 проб. Но после выполнения 50 проб число крыс – левшей, использующих только левую лапу в предварительных движениях, становится заметно больше, чем правшей, использующих в этих движениях только правую, после 60 проб это различие становится статистически значимым (73.68% vs 45.83%,  $p = 0,01$ ) и сохраняется до конца обучения. Таким образом, и у правшей, и у левшей максимальное использование одной ко-

нечности для захвата и извлечения пищи формируется раньше, чем изолированное использование этой же конечности в предварительных движениях, но крысам – левшам для формирования каждого из этих процессов требуется меньше проб, чем крысам-правшам. Для уверенных суждений о том, что это различие между правшами и левшами связано с различной скоростью обучения животных разных групп была использована квазиньютоновская аппроксимация экспериментальных данных соответствующим уравнением нелинейной регрессии. Наиболее приемлемой с точки зрения близости теоретических кривых к экспериментальным данным оказалась модель, предусматривающая полное обучение всех животных при неограниченном увеличении числа сессий (в нашем случае сессия – блок из 10 проб), но допускающая некоторое влияние начального опыта, выражающееся в том, что уже в первых 10 пробах некоторая часть животных показывает 100%-ное обучение. Эта модель может быть описана уравнением  $Y(k) = 100(1 - B \exp(-Ck))$ , где  $Y$  – ожидаемое теоретическое значение доли (%) полностью обученных животных в конце  $k$  – той сессии обучения ( $k$  – номер сессии), 100 – максимально достигаемый при бесконечном числе сессий (асимптотический или предельный) уровень обучения (процент полностью обученных животных),  $B$  – разница между начальным и асимптотически достигаемым уровнем обучения (диапазон обучения),  $C$  – параметр, определяющий изменение скорости обучения от сессии к сессии (чем больше значение  $C$ , тем выше темп обучения соответствующей группы животных). Теоретические кривые, отражающие процент обученных правой и левой конечности в конце каждого этапа тренировки, представлены на рис. 4.3 сплошными линиями. Сравнение коэффициентов  $C$ , вычисленных для каждой теоретической кривой и пропорциональных относительно темпу обучения привело к следующим результатам. Обучение максимальному использованию предпочитаемой конечности для захвата и извлечения пищи происходит быстрее, чем обучение изолированному использованию этой же конечности в предварительных движениях как у правой (коэффициент  $C$  равен соответственно  $0.097 \pm 0.004$  и  $0.044 \pm 0.0025$ ,  $p=0,012$ ,  $t=2.52$ ), так и у левой ( $0.332 \pm 0.021$  и  $0.209 \pm 0.007$ ,  $p < 0,001$ ,  $t=5.56$ ). Однако у левой по сравнению с правшами оказалась достоверно выше и скорость формирования максимального предпочтения конечности для взятия пищи (среднее значение коэффициента  $C$  у них достоверно больше ( $0.332 \pm 0.021$  и  $0.097 \pm 0.004$  соответственно,  $p < 0,001$ ,  $t = -10.99$ ), и скорость латерализации навыка в предварительных попытках ( $0.209 \pm 0.007$  и  $0.044 \pm 0.0025$ , соответственно,  $p < 0,001$   $t=22.20$ ).



Использование такого дополнительного показателя, как исчезновение бимануальных движений в предваряющих попытках оказалось, таким образом, достаточно эффективным для оценки процесса формирования латерализованного навыка. Прежде всего, полученные результаты свидетельствуют, что критерием формирования данной латерализованной реакции служит не только более выраженная способность одной конечности к успешным тонким манипуляциям, обеспечивающим захват пищи, но и реорганизация первично доминирующей двигательной координации, основанной на работе обеих конечностей. Известно, что при формировании нового двигательного навыка используются уже имеющиеся, часто врожденные, средства координации, которые реорганизуются в процессе обучения (Бернштейн, 1990; Гурфинкель, Левик, 1990; Козловская, 1976; Bracha et al., 1990; Grillner, Wallen, 1985). В данной экспериментальной ситуации такими наличными ресурсами могут быть всегда присутствующие в поведенческом репертуаре лабораторных крыс чередующиеся копательные движения обеими лапами, так называемый паттерн “диггинг” (Bracha et al., 1990), как свойственная виду врожденная форма двигательного поведения. Однако использование этого бимануального паттерна с неадекватными координационными средствами для новой задачи, значительно затрудняет ее выполнение. Новая задача требует успешного использования только одной лапы и соответствующей новой позы для сохранения нужного при этом равновесия (использование непреподобной лапы в качестве опоры на переднюю стенку камеры или на пол). Существующее предположение о том, что в ходе выработки новой координации происходит торможение исходно используемой координации, если она препятствует выполнению новой задачи (Иоффе, 1991; Levitan, Reggia, 2000), может быть использовано для объяснения механизма реорганизации бимануальных движений. Известно также, что при осуществлении данного инструментального рефлекса, движения, выполняемые крысами для захвата и извлечения пищи, являются сенсорно – контролируемыми, тогда как предварительные безуспешные движения – квазибаллистические, с минимальным сенсорным контролем (Йолтуховский, 1993; Zhuravin, Bures, 1986, 1989). Очевидно, координации с минимальным сенсорным контролем оттормаживаются позже, чем сенсорно-контролируемые, обычно связанные с выполнением наиболее тонких манипуляций.

Из полученных результатов следует также, что формирование новой двигательной координации у крыс – левшей происходит быстрее, чем у крыс – правшей. Стоит обратить внимание, что это различие проявляется на ранней стадии обучения, которая сопровождается установкой позы, выбором конечности, поиском адекватного движения, пространственным

соизмерением цели и положения конечности, т.е. в целом отражает процесс выработки новой стратегии двигательного поведения. Исходя из этого, полученные результаты могут говорить о преимуществе крыс-левшей (доминантное правое полушарие мозга), по сравнению с крысами-правшами (доминантное левое полушарие) при выработке необходимой координации в ходе обучения новой стратегии двигательного поведения. Такое предположение согласуется с имеющимися в литературе данными о преимущественном использовании правого полушария в сложных поведенческих задачах, связанных с пространственной ориентацией у животных (Бианки, 1985, 1989; Рябинская, Валуцкая, 1983; Удалова, Михеев, 1982; Denenberg, 1981; Denenberg et al., 1991; Sherman et al., 1980;). Однако следует иметь в виду, что функциональная асимметрия больших полушария мозга - явление динамичное и на разных этапах обработки информации и реализации выполняемых действий может доминировать то одно, то другое полушарие (Бианки, 1985, 1989). Поэтому при других условиях обучения, или на других его стадиях или при выполнении других задач крысы-правши могут оказаться успешней левшей.

Последнее предположение до некоторой степени находит свое подтверждение при изучении устойчивости двигательного предпочтения. Сам факт наличия моторного предпочтения при выполнении манипуляционных навыков ставит вопрос - насколько оно прочно и сохраняется ли при разного рода воздействиях на животных и, в частности, можно ли изменить предпочтение в случае принудительного переобучения? Хорошо известно, что предпочтение у крыс, сложившееся в ходе обучения в условиях свободного выбора конечности, воспроизводится даже после длительного перерыва, демонстрируя постоянство выбора в одних и тех же условиях эксперимента (Микляева, 1989; Collins, 1985; Waters, Denenberg, 1994; Tsai, Maurer, 1963). С другой стороны, известно, что первоначальное предпочтение у интактных крыс можно изменить на противоположное после принудительного обучения доставать пищу непреподобляемой конечностью (Микляева, 1989; Martin, Webster, 1974; Peterson, 1934, 1951; Mikljaeva, Bures, 1991; Milisen, 1937; Wentworth, 1942). Результаты этих работ рассматривались в плане решающей роли обучения в феномене переделки двигательного предпочтения. При этом отмечалось, что у некоторых крыс уже небольшое число проб, выполненных непреподобляемой лапой, вызывало заметное изменение предпочтения, тогда как у других крыс было невозможно получить смену «рукости» даже при длительной тренировке непреподобляемой лапы (Микляева, 1989; Peterson, 1951; Wentworth, 1942). Присутствие таких животных заставляет предположить, что как смена «рукости» в результате короткой тренировки непред-

почитаемой конечности, так и сохранение предпочтения, несмотря на длительное переобучение, отражает различную степень устойчивости первоначального предпочтения у отдельных индивидуумов, но специально этот вопрос на крысах не был изучен. Для исследования устойчивости начального предпочтения к переобучению, и ее сравнения у крыс-правшей и левшей, нами были соблюдены дополнительные экспериментальные условия, удовлетворяющие требованиям поставленной задачи. Первоначальное предпочтение конечности, сложившееся в условиях свободного выбора, определялось только после установления стабильного уровня использования соответствующей конечности. Основанием для обязательного соблюдения этого условия явились наши предыдущие исследования, о которых речь шла выше. Для всех животных, участвующих в переобучении, число проб, выполняемых ими до начала переобучения, при принудительном использовании неpreferred лапы и после переобучения, было одинаковым.

После выработки стойкого двигательного предпочтения (I серия экспериментов), на запястье preferred лапы надевался легкий (4г.) браслет, который мешал просунуть preferred лапу в кормушку на глубину, необходимую для захвата и вытаскивания корма. Крысы, вынужденные использовать исходно неpreferred конечность, обучались ею пользоваться для извлечения пищи (II серия). Затем браслет снимали, и крысы вновь получали возможность свободного выбора конечности (III серия). Тестирование предпочтения в каждой серии экспериментов осуществлялось не менее 6 дней и составляло не менее 300 проб (50 в день), что позволяло судить о постоянстве (или его отсутствии) частоты использования определенной конечности в первой и третьей сериях экспериментов. Во второй серии у крыс из-за браслета не было возможности использовать preferred лапу для извлечения корма, и только неpreferred лапа использовалась в течение всего принудительного цикла.

С 1-го дня тренировки в каждой серии экспериментов вели визуальное наблюдение за каждой попыткой достать пищу, и отмечали, какой лапой осуществлялся ее захват и вытаскивание. Характер и степень предпочтения в первой и третьей сериях определяли по процентному соотношению использования лап в захвате и извлечении пищи в каждых последовательных 50 пробах: если крыса пользовалась одной конечностью не менее чем в 75% случаев, то эта лапа считалась preferred.

Поскольку распределение частоты использования конечности отличалось от нормального, для сравнительной оценки результатов применяли

непараметрические критерии: U-test Манн-Уитни и критерий  $\chi^2$  для сравнительной оценки межгрупповых результатов, а также парный критерий Вилкоксона для поэтапной оценки в пределах одной группы.

В экспериментах с переобучением участвовали 35 крыс. Конечные результаты выбора лапы (в последних 50 пробах из 300 в III серии) представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Распределение количества крыс в зависимости от результатов принудительного переобучения.

Группы животных	к-во	После принудительного переобучения		
		переобучились	вернулись к предпочитаемой лапе	стали амбидекстрами
все исследуемые крысы	35	12 (34%)	15 (43%)	8 (23%)
крысы-правши	17	6 (35%)	7 (41%)	4 (24%)
крысы-левши	18	6 (33%)	8 (45%)	4 (22%)

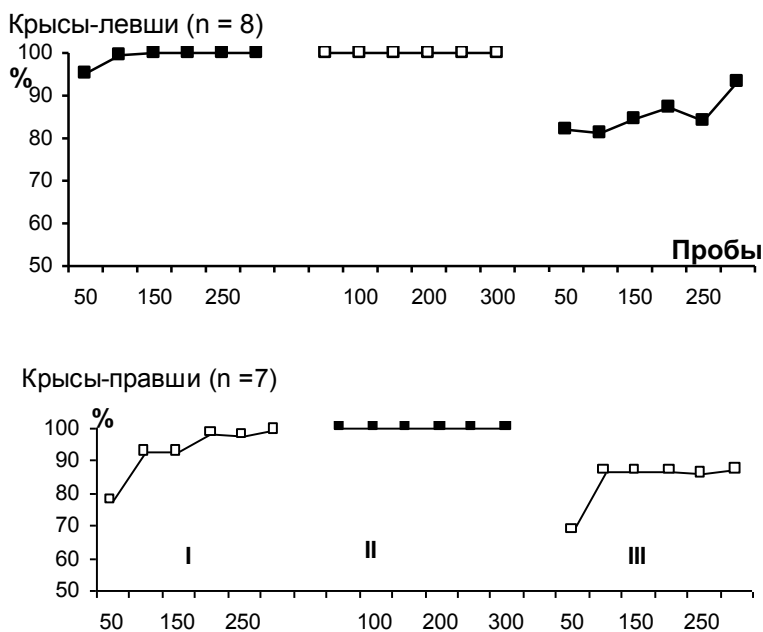
Хотя все крысы были подвергнуты в равной степени принудительному переобучению, в условиях последующего свободного выбора только часть из них (34%) изменила первоначальное предпочтение на противоположное. Другая часть крыс (23%) после принудительной тренировки не предпочитаемой лапы утратила первоначально сформировавшееся предпочтение одной конечности. Однако 43% крыс с появлением возможности свободного выбора конечности возвратились к использованию лапы, предпочитаемой ими до переобучения. При этом соотношение крыс, изменивших предпочтение, сохранивших его и ставших амбидекстрами, оказалось примерно одинаковым для крыс-правшей и крыс-левшей и сходным с соотношением для всех животных в целом.

Как было показано ранее (Микляева и др., 1988; Сташкевич, Куликов, 2000) и уже упоминалось выше, процесс обучения при свободном начальном выборе конечностей не является единственно определяющим фактором формирования результирующего предпочтения. Тот факт, что

крысы демонстрируют различную устойчивость первоначально сформированного предпочтения конечности к принудительному переобучению, показывает, что сам процесс переобучения, или обучения (тренировки) неpreferred лапы, также не является единственным и достаточным условием ни для смены «рукости», ни для его сохранения или перехода к амбилатеральности. Различная устойчивость к переобучению может быть предопределена исходно существующими еще до первоначального обучения специфическими внутренними факторами, одним из которых может быть величина (степень) предпочтения. К настоящему времени сформировалась представление, согласно которому внешняя среда, включая фактор обучения, обуславливает направление предпочтения (правое - левое), тогда как степень исходного предпочтения (сильная – слабая) контролируют внутренние, и, по крайней мере, частично, наследственные факторы (Бианки, 1985; Collins, 1968, 1985, 1991; Signore et al., 1991; Waters, Denenberg, 1994). Представление о врожденном и, соответственно, самостоятельном существовании на индивидуальном уровне различной степени предпочтения базируется на результатах, полученных в генетических исследованиях на мышах (Collins, 1968, 1985, 1991; Biddl et al., 1993, 1996). На наличие у крыс разной исходной степени предпочтения - от его полного отсутствия до максимально выраженного право - и левостороннего доминирования конечности указывает U-образная форма распределения коэффициента асимметрии при начальном кратковременном тестировании (Сташкевич, Воробьева, 1997; Collins, 1991; Signore et al., 1990), когда фактор обучения сведен до минимума. Очевидно, что различная устойчивость к переобучению максимально сформированной руки вследствие длительной тренировки может служить убедительным дополнительным доводом в пользу существования на индивидуальном уровне исходных различий в степени предпочтения. Выраженная устойчивость первоначального предпочтения к переобучению отдельных крыс, может свидетельствовать о сильной степени предпочтения, свойственной именно этим крысам. Смена «рукости» характерна для животных, у которых исходная степень предпочтения выражена не так сильно, но оказывается достаточной, чтобы при обучении в условиях свободного первоначального выбора конечности сформировать выраженное предпочтение соответствующего направления. Однако принудительная тренировка неpreferred лапы именно у таких крыс может вызвать смену предпочтения. Животные с исходно слабой степенью предпочтения в результате переобучения становятся амбидекстрами. В экспериментах с переобучением не участвовали крысы, которые, несмотря на выраженное предпочтение одной лапы при кратковременном тестировании, демонст-

рировали неустойчивый характер предпочтения или вообще его отсутствие в процессе длительного обучения. Можно полагать, что именно у этих крыс, выделенных нами в группу амбидекстров (Сташкевич, Воробьева, 1997; Сташкевич, Куликов, 2000), исходно предпочтение отсутствует.

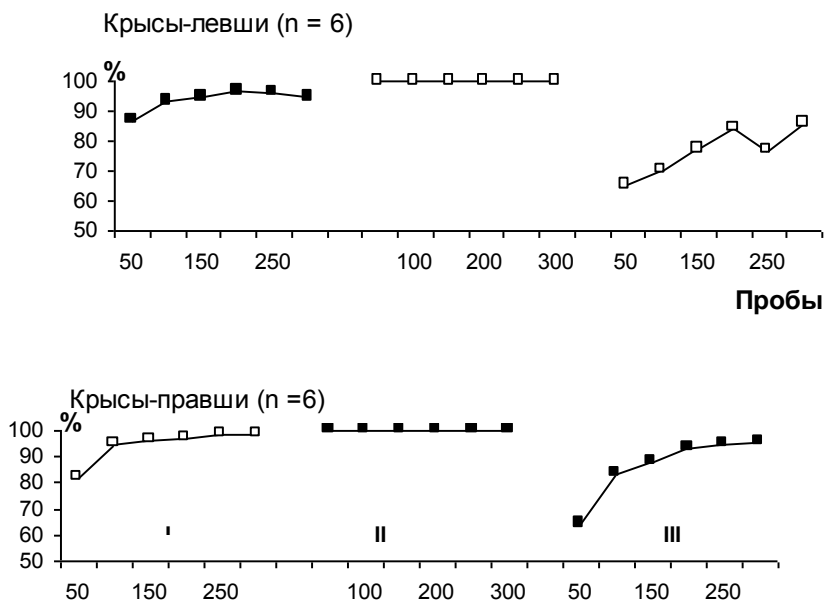
Помимо конечных результатов переобучения была рассмотрена динамика их становления и проведено сравнение этих результатов для крыс-правшей и крыс-левшей. На каждом отдельном графике рисунков 4,5,6 представлены усредненные по всем животным каждой подгруппы проценты использования соответствующих конечностей в последовательных этапах тестирования каждого цикла тренировок - свободный выбор конечности (I), принудительное использование непредпочитаемой лапы (II), возвращение к свободному выбору (III).



**Рис. 4.4.** Сохранение предпочтения конечности после переобучения у крыс-правшей и крыс-левшей. По оси абсцисс - последовательное число выполненных проб в каждом цикле; по оси ординат - усредненный по всем животным данной подгруппы процент использования конечностей за соответствующие периоды тестирования. Темные квадраты - левая лапа, светлые - правая.

Результаты трех последовательных серий экспериментов для крыс - правшей и крыс - левшей, вернувшихся после переобучения к своему предпочтению, представлены на рис. 4.4. Обращает на себя внимание, что возвращение к исходному предпочтению после переобучения является динамическим процессом, который по своему характеру совпадает с динамикой первоначального обучения. Однако предпочтение, хотя и сохранилось, но не достигло, по крайней мере, в тестируемом интервале времени, уровня, который предшествовал переобучению. При возвращении к свободному выбору конечности (рис. 4.4, III), в первых 50 пробах и правшей и у левшей процент использования изначально предпочитаемых ими лап (правой и левой, соответственно) значительно (и достоверно) ниже результатов, достигнутых ими к концу I серии экспериментов (рис. 4.4, I, 300 проб). Если к концу первой серии крысы - правши пользуются правой лапой в 99,4% случаев, то в начале третьей серии только в 68%, ( $Z=2,19$ ,  $P=0,02$ ). Для левшей эти же значения соответствуют 100% и 82% , соответственно, ( $Z=2,2$ ,  $P=0,02$ ). К концу тестирования (последние 50 проб из выполненных 300) процент использования предпочитаемой лапы в обеих группах оказывается сниженным по сравнению с последними 50 пробами I серии, однако только у правшей это снижение статистически значимо ( $T=1,5$ ,  $Z=1,88$ ,  $P=0,05$ ), тогда как крысы-левши к этому времени достигают более высокого результата. Таким образом, крысы-левши, восстановившие предпочтение левой лапы, по сравнению с крысами-правшами, восстановившими предпочтение правой, и в начале и в конце III серии оказываются ближе к уровню предпочтения, сложившемуся в I серии.

Более неожиданными оказались экспериментальные данные для животных изменивших характер предпочтения после принудительного переобучения (рис. 4.5).



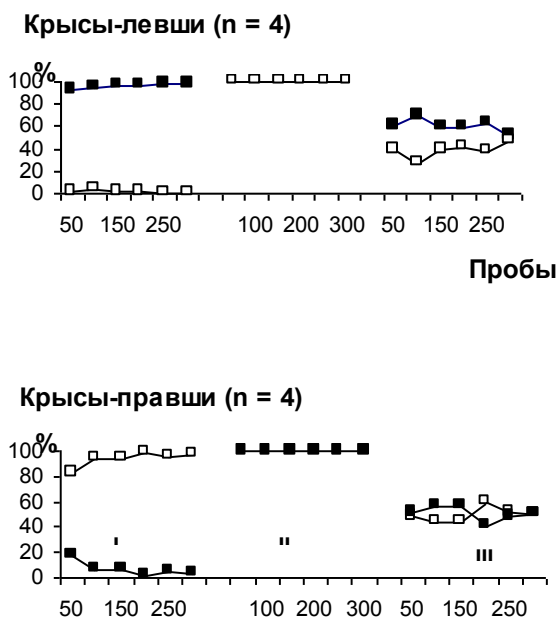
**Рис. 4.5.** Смена предпочтения конечности после переобучения у крыс-правшей и крыс – левшей. Обозначения как на рис. 4.4

Несмотря на то, что абсолютное использование непредпочитаемой лапы во 2 серии, непосредственно предшествовало возвращению к свободному выбору, процент ее применения в начале III серии и у правшей и у левшей оказывается сниженным и постепенно растет с увеличением выполненных проб. При этом надо отметить, что использование непредпочитаемой левой лапы у правшей нарастает более быстро и интенсивно, чем использование непредпочитаемой правой лапы у левшей. Если в первых 50 пробах процент использования непредпочитаемых конечностей в обеих группах практически одинаков (64,6% и 65,6%), то после выполнения 100 проб правши используют левую лапу в 83,6% случаев, а левши правую - в 70%. В последующих интервалах и до конца тестирования процент использования правшами левой лапы также выше, чем левшами правой. При этом было замечено, что крысы - левши, в некоторых пробах III серии испытывали затруднения в захвате и извлечении корма непредпочитаемой правой лапой. Они использовали не предпочитаемую для них правую лапу для просовывания в кормушку, но иногда подгрребали этой лапой корм к ее краю, и окончательно доставали пищу лапой с близкого



расстояния или языком. Иными словами, переобучившиеся крысы-левши менее успешны в использовании не предпочитаемой для них лапы.

Результаты трех последовательных экспериментальных серий для крыс - правшей (вверху) и крыс-левшей (внизу), которые, утратив после переобучения предпочтение одной конечности, выбрали амбилатеральную стратегию, представлены на рисунке 4.6.



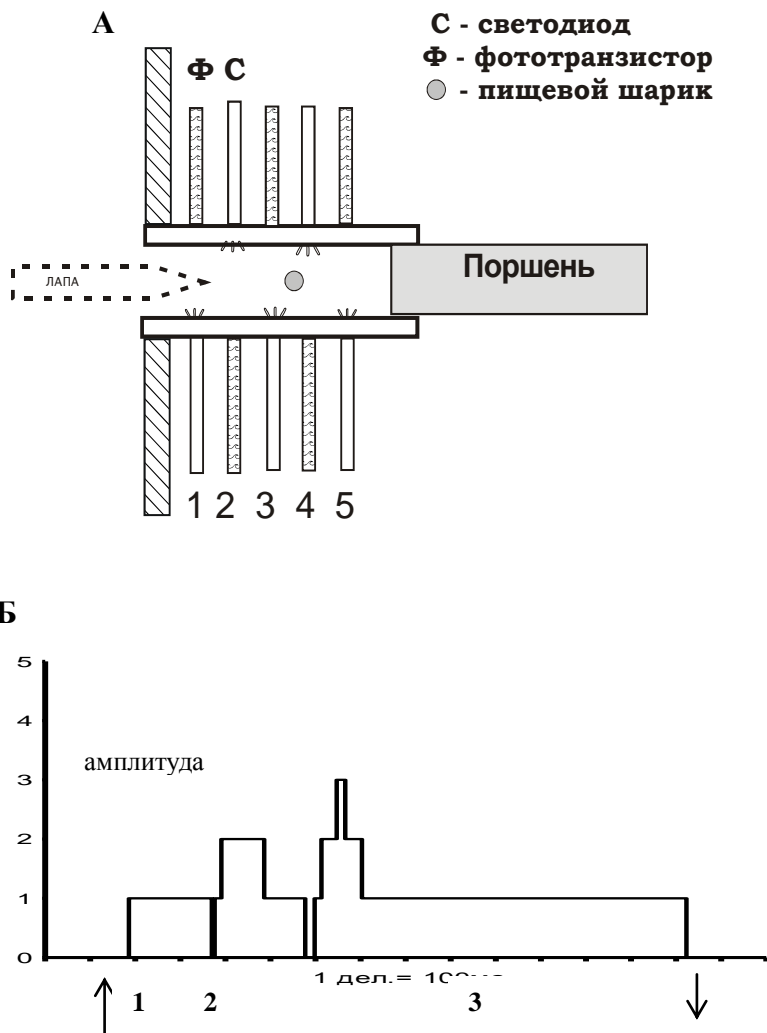
**Рис. 4.6.** Потеря предпочтения конечности после переобучения у крыс - правшей и крыс-левшей. \* - достоверные различия  $p < 0.01$ , \*\* -  $p < 0.001$ .

Оказалось, что крысы-левши, выбравшие после переобучения амбилатеральную стратегию, используют изначально предпочитаемую ими левую конечность в большем проценте случаев, т.е. чаще, чем не предпочитаемую правую (достоверные различия обозначены звездочкой). Крысы-правши, с аналогичным результатом переобучения в основном используют обе конечности в равной степени.

Таким образом, при сравнении результатов обучения и переобучения крыс-правшей и левшей, помимо общих характерных черт обнаружены и

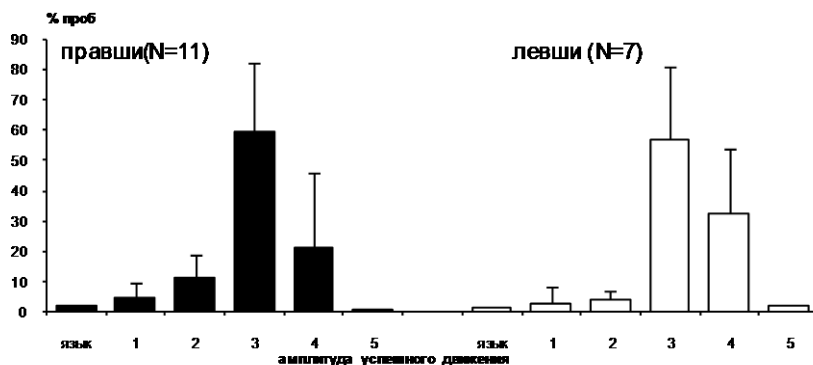
некоторые различия. Обучение латерализованному двигательному навыку, и, следовательно, его становление у крыс с различным моторным предпочтением происходит с разной скоростью, и преимущество в этом процессе за левшами. Более выраженная тенденция к возвращению первоначально сформированного предпочтения у крыс-левшей, и менее выраженная успешность в использовании исходно непредпочитаемой для них лапы, может быть показателем их большей устойчивости к принудительному переобучению по сравнению с правшами. Однако именно этот фактор может затруднить адаптацию животных в ситуациях, требующих смены конечности. В этих условиях преимущество может оказаться за крысами-правшами. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода при исследованиях адаптивного двигательного поведения крыс-правшей и крыс-левшей.

Как уже отмечалось ранее, при осуществлении данного навыка крысы обычно в каждой пробе выполняют несколько повторных попыток до выполнения движения, заканчивающегося успешным извлечением пищи. Надо подчеркнуть, что даже после интенсивной тренировки, т.е. при хорошо упроченном навыке, серия таких последовательных движений доминирующей конечностью присутствует в подавляющем большинстве проб. Закономерно возникают вопросы - почему предваряющие движения упорно присутствуют у хорошо обученных крыс, каково их значение для точного выполнения завершающего движения и существуют ли различия в реализации этих движений при упроченном навыке у крыс-правшей и левшей? Отсутствие четких представлений на этот счет связано с тем, что основное внимание исследователей было направлено на изучение структуры отдельных движений, т.е. компонентов, составляющих эти движения, и их кинематические характеристики (Козловская, 1976; Dolbakyan et al., 1977; Moroz, Bures, 1983; Saling, Michalik, 1990; Zhuravin, Bures, 1986, 1988, 1989), а картина выполнения всей последовательности остается неизученной. В следующей части работы был проведен детальный структурный анализ паттерна всей последовательности повторных движений и особенностей их выполнения крысами-правшами и левшами. С этой целью кормушка была оснащена 5 фотоэлектрическими контурами - светодиодами ИК диапазона и фототранзисторами (рис. 4.7 А). Поступательные движения лапы в кормушку прерывали лучи контуров, а движения обратного направления – восстанавливали их. Первый луч находился на расстоянии 10мм от входа в кормушку, последний - на расстоянии 30мм. Расстояние между контурами равнялось 5 мм.



**Рис. 4.7.** Схема регистрирующего устройства (А) и пример регистрируемой последовательности совершаемых крысой пищедобывательных движений в ходе одной пробы (Б). 1,2,3 –отдельные движения по очередности выполнения, по оси абсцисс – шкала времени, по оси ординат – амплитуда выполненного движения (пересечение соответствующего контура).  $\uparrow\downarrow$  - время выполнения всей последовательности движений. Объяснение в тексте.

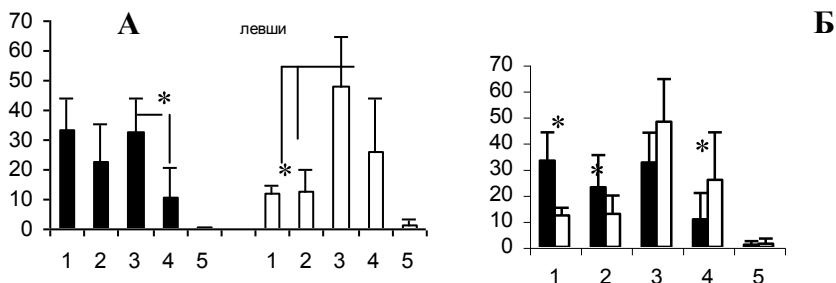
Сформированные импульсы через входное устройство поступали на компьютер. Амплитуда каждого движения оценивалась в соответствии с конечным номером луча, перекрытого лапой при ее поступательном движении. На рис. 4.7Б представлен пример регистрации одной пробы, во время которой крысой были выполнены три следующих друг за другом движения с амплитудами 1, 2, 3. Регистрировались следующие показатели: общее количество попыток (движений), предпринятых крысой в каждой пробе, амплитуда, которая соответствовала глубине каждого движения, количество предваряющих движений, выполненных с разными амплитудами и амплитуда успешного движения. Обучение крыс продолжалось 6 дней (50 проб в день). Анализировались результаты, полученные к концу обучения (последний экспериментальный день) - амплитудный состав повторно выполняемых предваряющих движений, количественная оценка этих движений и их последовательность. К концу обучения как правши, так и левши демонстрировали выраженную способность к точному завершению поставленной задачи – в подавляющем большинстве проб они успешно захватывали и извлекали пищу с дальнего расстояния (амплитуда 3-4, т.е. 20-25мм). Заметно меньше проб заканчивалось предварительным подгребанием пищи к входу в кормушку и последующим извлечением ее коротким движением лапы (амплитуда 1-2, т.е. 10-15 мм) или языком (рис. 4.8).



**Рис. 4.8.** Амплитуда завершающих движений (взятие пищи) у крыс-правшей и левшей. По оси абсцисс – амплитуда движения, по оси ординат – процент выполненных проб.

Несмотря на успешное доставание пищи с дальнего расстояния правшами и левшами, у них проявились существенные различия в структурной организации серии движений, предшествующих успешному захвату пищи.

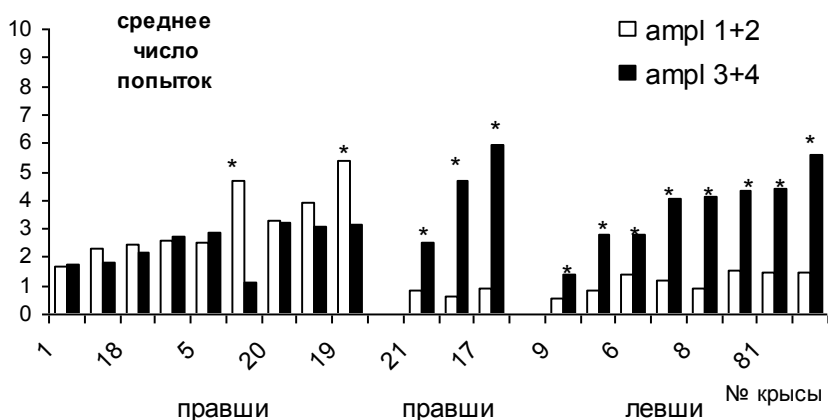
Амплитудный анализ (дальность) предваряющих попыток показал, что в репертуаре предварительных движений у всех крыс присутствовали как коротко -, так и длинно амплитудные движения. Однако соотношение (баланс) коротко и длинноамплитудных предваряющих движений у крыс правой и левой оказалось различным. На рис. 4.9 А представлено процентное соотношение предварительных попыток, выполненных с различной амплитудой у крыс каждой группы (средние значения по группе).



**Рис. 4.9.** Различное соотношение коротко и длинно амплитудных предварительных движений у крыс правой и левой

Видно, что в репертуаре предварительных движений у крыс – правшей (темные столбики) короткоамплитудные движения (амплитуды 1 и 2) представлены практически в равной степени с длинноамплитудными (амплитуда 3), при этом движений с амплитудой 3 достоверно больше, чем с амплитудой 4. В репертуаре же предварительных движений у крыс-левшей (светлые столбики) короткоамплитудные движения встречаются значительно и достоверно реже, чем движения с амплитудой 3 и 4. Межгрупповое сравнение этих результатов (рис. 4.9 Б) показало, что крысы - правши используют короткие предварительные движения с самой малой регистрируемой амплитудой значительно и достоверно в большей степени, чем крысы-левши, а количество движений с амплитудой 3 у них значительно и достоверно меньше. Достоверная разница в значениях указанных величин позволяет предположить, что различия в амплитудных характеристиках предварительных движений носят не случайный характер,

а отражают различия паттерна двигательного поведения крыс правой и левой. Об этом же свидетельствуют данные сравнительного анализа среднего числа выполненных предварительных движений у отдельных крыс каждой группы и амплитудного состава выполненных при этом движений. Рис. 4.10 иллюстрирует эти результаты.

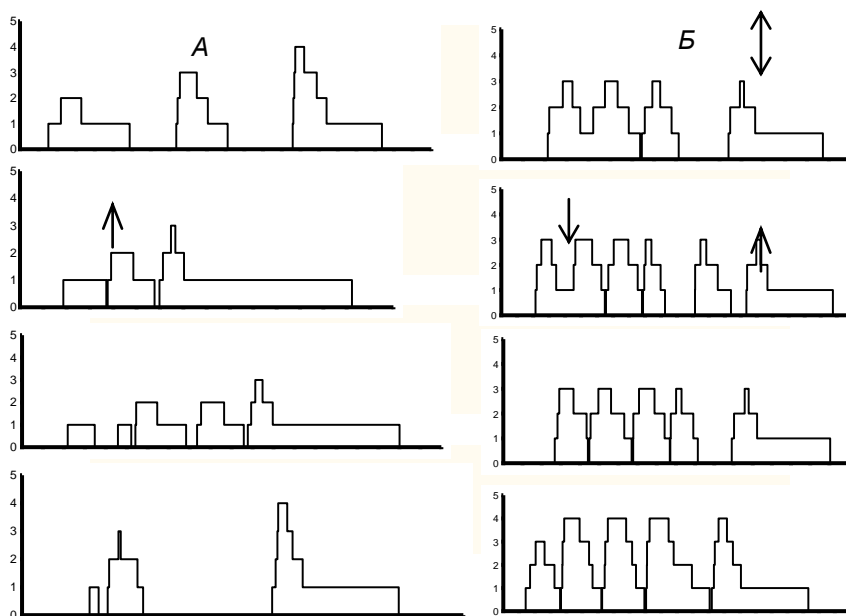


**Рис. 4.10.** Соотношение коротко и длинноамплитудных предварительных движений, выполненных каждой крысой. Объяснение в тексте.

Каждая пара столбиков соответствует отдельной крысе (ее номер обозначен на оси абсцисс), а последовательность пар по горизонтали упорядочена средним числом всех предварительных попыток. По оси ординат отложены средние значения суммированных коротких (амплитуда 1 и 2, светлые столбики) и суммированных длинных (амплитуды 3, 4 и 5, темные столбики) предварительных движений. Видно, что у каждой крысы из группы левой, вне зависимости от общего числа предварительных попыток среднее число длинноамплитудных движений достоверно преобладает над средним числом движений с короткой амплитудой. В тоже время, у правой, (также независимо от общего числа предварительных движений) преобладание длинноамплитудных движений отсутствует у 8 крыс из 11, а у некоторых наблюдается преимущественное использование движений с короткой амплитудой. Таким образом, несмотря на индивидуально различное общее число выполненных предварительных попыток, специфическое соотношение движений с короткими и длинными амплитудами остается сходным у всех крыс-левой (преобладание длинноам-

плитудных движений) и у большинства крыс-правшей (отсутствие такого преобладания).

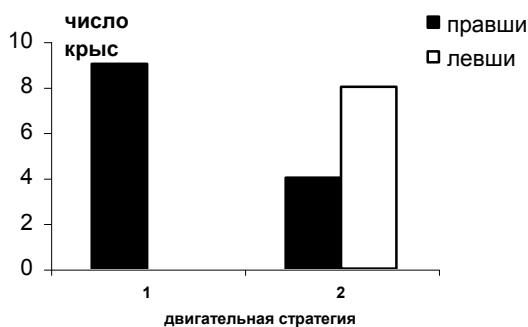
Оказалось также, что различия в репертуаре коротких и длинных предварительных движений, часто сопровождаются и различной последовательностью их выполнения (рис. 4.11).



**Рис. 4.11.** Примеры наиболее характерных паттернов последовательностей выполняемых движений.  $\uparrow\downarrow$  - время выполнения всей последовательности движений,  $\updownarrow$  - последующее движение выполняется до полного выведения лапы из кормушки. 1 дел=100мс;

На рис. 4.11,А – приведены примеры проб, выполненных крысами, у которых число короткоамплитудных движений было равно или преобладало над длинноамплитудными движениями. Видно, что последовательность выполнения попыток начинается ( $\uparrow$ ) с коротких движений (амплитуда 1 или 2), за которыми следуют движения с увеличенной амплитудой (3 и 4), последнее из которых заканчивается ( $\downarrow$ ) успешным взятием и извлечением пищи. На рис.4.11,Б - примеры проб для крыс со значительным преобладанием предварительных длинноамплитудных движений. У них практически вся последовательность состоит из глубоких длинно амплитудных попыток, однако только последнее движение заканчивается успешно. Иногда можно наблюдать ( $\updownarrow$ ), что последующие движения начинают выполняться еще до полного вывода лапы из кормушки.

Таким образом, при осуществлении крысами упроченного пищедобывательного навыка успешному извлечению пищи предшествует серия организованной последовательности предварительных безуспешных движений, но организация этой последовательности (стратегия) в одной и той же ситуации у разных крыс различна (стратегия 1 – последовательность начинается с коротких движений с последующим увеличением амплитуды, и стратегия 2 – последовательность состоит главным образом из глубоких, длинноамплитудных движений). На рис. 4.12 представлено количественное соотношение крыс-правшей и левшей с выраженной той или иной стратегией двигательного поведения. Группу животных со стратегией 1 составляют крысы-правши, а со стратегией 2 – преимущественно крысы-левши. Был вычислен коэффициент сопряженности между выбором стратегии и «рукостью», который оказался равен 0.5 и эта степень связи по точному критерию Фишера связи оказалась статистически значима ( $p < 0.004$ ). Это свидетельствует о различной организации паттерна предварительных движений у крыс с разным моторным предпочтением.



**Рис. 4.12.** Организация паттерна предварительных движений и моторное предпочтение.

Наблюдаемый при реализации пищедобывательной задачи немедленный переход к следующему движению и наличие стойкой организации двигательного поведения показывает, что пищедобывательное двигательное поведение сходно с другими стереотипными активностями передних конечностей у крыс. Известно, что у крыс стереотипная двигательная активность выявляется при осуществлении целого ряда поведенческих навыков, имеющих характер циклической последовательности – ходьбы, плавания, чесания, лизания и копания. Поскольку управление стереотипными двигательными актами не задается извне, а организовано на осно-



ве центральных двигательных программ, наличие связи между организацией паттерна предварительных движений и моторным предпочтением указывает на наличие межполушарной асимметрии этой организации. Однако для решения вопроса о различной специализации правого и левого полушарий мозга для выполнения специфических двигательных паттернов, следующим закономерным шагом должно быть сравнение характера этих паттернов при выполнении задачи обеими лапами одной и той же крысы.

Из данных литературы следует, что отдельное движение выполняемое, крысами при реализации данной задачи (особенно фаза экстензии), обладает чертами запрограммированного «баллистического» движения и очень трудно поддается модификации (Йолтуховский, 1997; Dolbakyan et al.; Saling, Michalik, 1990; Zhuravin, Bures, 1986). С другой стороны, очевидно, что после серии предварительных движений, конечное движение, выполняемое обученными крысами, достигает своей цели. Можно полагать, что движения, предваряющие успешное взятие, хотя сами по себе безуспешны, но каким-то образом обеспечивают или подготавливают настройку точного завершающего выполнения задачи. Из результатов работы видно, что одни крысы выполняют начальные короткие, возможно, прицельные предварительные попытки, с постепенным увеличением амплитуды последующих движений, тогда как другие успешно реализуют задачу после последовательного выполнения серии глубоких, длинноамплитудных предварительных движений, часто гиперметричных. Если предположить, что настройка успешного движения формируется в ходе выполнения предварительных движений, то механизмы этой настройки при разной стратегии двигательного поведения могут быть различны. Но пока мы не располагаем данными, позволяющими определить эти механизмы. Можно высказать предположение, что наряду с таким механизмом, как увеличение амплитуды последующего движения для приближения к конечной цели, возможен другой механизм - резкий сдвиг темпа с последующей корректировкой времени выполнения успешного движения. В поисках ответа представляются необходимыми последующие сравнительные исследования временных показателей предварительных и успешных конечных движений, главным образом их быстрой поступательной фазы, а также анализ интервалов между ними.

Обобщая все вышеизложенные результаты, не вызывает сомнения, что функциональные возможности крыс-правшей и левшей при их обучении латерализованному навыку неодинаковы. Это проявляется в скорости обучения новому навыку, в разной степени устойчивости выработанного навыка к переобучению, и в различиях организации паттерна пицедобы-

вательных движений. В этих результатах находит свое отражение связь функциональной специализации полушарий мозга главным образом с реализацией моторного предпочтения, но не с самим выбором этого предпочтения. В этой связи представляет интерес иная постановка вопроса - принадлежит ли полушарию, контролирующему предпочтительное использование лапы, специальная роль в «умении» этой конечности, ее способности к более совершенному выполнению манипуляционных движений (быстрота и точность). Сравнительные исследования кинематических показателей безуспешных и завершающих манипуляционных движений, выполняемых предпочитаемой и не предпочитаемой конечностями у крыс с разным моторным предпочтением могут помочь в решении этого вопроса.

### **Заключение**

Проблема функциональной асимметрии мозга и специализации его полушарий является одной из центральных проблем физиологии. Изучение этой проблемы идет широким фронтом, большой размах приобретает использование новых современных возможностей при изучении структурных и нейрохимических закономерностей межполушарной асимметрии. Представленные в настоящей статье результаты работы с использованием поведенческого подхода, могут оказаться полезными для анализа тех закономерностей, которые участвуют в процессах формирования моторной асимметрии и специализации полушарий мозга, и также для выработки стратегии дальнейших исследований.