

612.821

М 550

МЕХАНИЗМЫ
ИНТЕГРАТИВНОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
МОЗГА

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

612.824
M 550

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

ИНСТИТУТ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
И НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ

ПРОБЛЕМНАЯ КОМИССИЯ
МНОГОСТОРОННЕГО СОТРУДНИЧЕСТВА «ИНТЕРМОЗГ»

МЕХАНИЗМЫ ИНТЕГРАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

МОСКВА 1981

Механизмы интегративной деятельности мозга. М.: Наука, 1981.

Коллективная монография, авторами которой являются ведущие специалисты Советского Союза и социалистических стран, участвующих в программе «Интермозг», посвящена актуальным вопросам нейрофизиологии, нейрохимии и нейрофармакологии высшей нервной деятельности. Основу книги составили материалы VI Международного симпозиума «Мозг и поведение» (осень 1978 г.). По своей проблематике книга непосредственно примыкает к коллективной монографии «Формирование и торможение условных рефлексов» (М.: Наука, 1980).

Книга представляет интерес для нейрофизиологов, психологов, фармакологов, зоологов, врачей, студентов и аспирантов соответствующих вузов.

Ил. 171. Табл. 13. Библиогр. 25 с.

Редколлегия:

академик АМН СССР В. С. РУСИНОВ (ответственный редактор),
Г. Х. МЕРЖАНОВА, М. Н. РУСАЛОВА, П. В. СИМОНОВ

МЕХАНИЗМЫ ИНТЕГРАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА

Утверждено к печати Институтом высшей нервной деятельности и нейрофизиологии

Редактор издательства Е. А. Колпакова.

Художник М. Р. Ибрагимов. Художественный редактор Н. П. Власик.

Технический редактор Н. П. Кузнецова. Корректор В. А. Бобров

ИБ № 21417

Сдано в набор 02.02.81. Подписано к печати 11.06.81. Т-03538. Формат 60×90^{1/16}
Бумага типографская № 1. Гарнитура обыкновенная. Печать высокая
Усл. печ. л. 20,5 Усл. кр. отл. 20,5. Уч.-изд. л. 23,7 Тираж 270 экз.
Тип. зак. 159. Цена 2 р. 70 к.

Издательство «Наука». 117864 ГСП-7, Москва, Р-485, Профсоюзная ул., 90
2-я типография издательства «Наука» 121090, Москва, Г-99, Шубинский пер., 10

50300—289
М 055(02)—81 -514-81, кн. 2 2007000000

© Издательство «Наука», 1981

ПРЕДИСЛОВИЕ

В основу предлагаемой вниманию читателей коллективной монографии легли материалы VI Международного симпозиума «Мозг и поведение», состоявшегося в сентябре — октябре 1978 г. Авторами разделов монографии являются специалисты Советского Союза и социалистических стран, участвующие в программе многостороннего сотрудничества «Интермозг». Результаты сотрудничества в области изучения механизмов условнорефлекторной деятельности ранее получили свое отражение в аналогичной коллективной работе «Формирование и торможение условных рефлексов» [М.: Наука, 1980].

Настоящая монография посвящена широкому кругу актуальных проблем физиологии высшей нервной деятельности и общей нейрофизиологии: структурным основам и электрофизиологическим коррелятам интегративной деятельности мозга, ее нейрохимическим механизмам и мотивационно-эмоциональным компонентам поведенческих реакций. В этой проблематике нашли свое отражение два принципа, заветных Иваном Петровичем Павловым: стремление связи изучения сложных форм деятельности мозга с новейшими достижениями нейрофизиологии и нейрохимии, а также представление о высшей нервной деятельности (поведении) как о результате взаимодействия жизненно важных безусловных рефлексов (инстинктов) с индивидуально приобретенным опытом в виде условных рефлексов, интегрированных в целостные системные образования типа динамического стереотипа, переключения и т. п.

Монография не только содержит новый экспериментальный материал, но и свидетельствует о плодотворности сотрудничества ученых социалистических стран в деле изучения интегративной деятельности мозга.

АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ИНТЕГРАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА СТОРОН ТЕЛА У СПИНАЛЬНЫХ КОШЕК С СОХРАНЕННЫМИ ВЕНТРАЛЬНЫМИ И ВЕНТРОЛАТЕРАЛЬНЫМИ СТОЛБАМИ

Современные электрофизиологические и поведенческие данные привели ряд авторов к заключению о значительной взаимозаменяемости восходящих систем спинного мозга [Wall, Dubner, 1972; Wall, 1970; White, 1968]. Это затрудняет исследование специфики отдельных трактов, которая тем не менее, вероятно, имеет место в нормальных условиях. Постоянная работа является попыткой выявить эту специфику на примере исследования дифференцировки сторон тела на слабые механические раздражители у кошек с сохраненными вентральными и вентролатеральными столбами спинного мозга.

МЕТОДИКА

Эксперименты выполнены на 11 кошках, у которых была произведена частичная перерезка спинного мозга на уровне Th₁₀ так, что у всех животных были сохранены вентральные и вентролатеральные столбы по крайней мере с одной стороны (рис. 1, А). В первой серии опытов у 5 кошек между 10-м и 50-м днями после операции изучались спонтанные реакции животного на разные соматические раздражители, применяемые на передней и задней частях тела. Спустя три месяца после операции у животных вырабатывали условную двигательную реакцию передней лапы на тактильные раздражители, приложенные к разным частям тела. Двигательный условный рефлекс подкреплялся пищей. Через 1—2 года после операции проводилось второе тестирование реакции на соматические раздражители. Во второй серии опытов у 6 нормальных кошек вырабатывали пищевые реакции вытягивания передней лапы на тактильное раздражение латеральной стороны бедра (рис. 1, Б). При этом у 3 кошек был выработан условный рефлекс на ипсилатеральное раздражение кожи, у остальных — на контралатеральное. Каждый опыт со-

стоял из 20 сочетаний, применяемых в случайной последовательности. После достижения критерия (10% ошибок в 5 последовательных опытах) изучалось влияние на выработанные рефлексы перерыва в опытах, посторонних раздражителей разной модальности, а также изменения пищевой возбудимости и вкусовых качеств пищи. Спустя две недели после операции начинали проверку состояния рефлексов. Через 3 месяца после окончания описанной серии экспериментов у тех же животных был выработан новый пищевой рефлекс на основе ориентировочной реакции поворота головы в сторону стимула. Каждый опыт состоял из 20 сочетаний, применяемых в случайной последовательности. В 18 сочетаниях условное раздражение апплицировалось на плечо, а в двух — на бедро животного.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При общем неврологическом исследовании было обнаружено, что у некоторых животных имели место стойкие расстройства чувствительности кожи туловища, иннервируемой корешками T_{18-12} [Некмацранан, 1961]. Через 6–15 недель после операции у некоторых кошек обнаруживалась гиперестезия туловища и области ануса. Эффекты тактильного раздражения передней части тела не отличались от нормы, но сильно отличались от эффектов, получаемых при раздражении задней части, особенно конечностей. В последнем случае даже поциентивные стимулы не вызывали оборонительных реакций. Все раздражители (если они были эффективны) давали местные спинальные и ориентировочные реакции. Тактильное раздражение было наиболее эффективным. Например, раздражение широкой области кожи легче вызывало ориентировочную реакцию, чем укол тремя иглами,

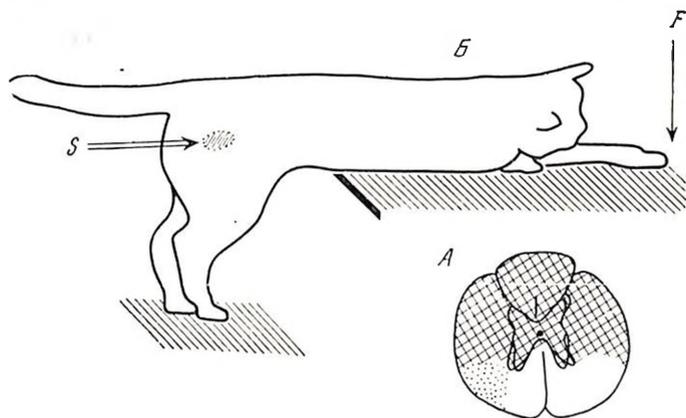


Рис. 1. Схема перерезки спинного мозга (А) и схема эксперимента (В)

Точками обозначен вентролатеральный тракт, который у части кошек был односторонне поврежден; *S* — место приложения тактильного стимула; *F* — место подachi пищи

который можно было сравнить по эффекту с касанием шерстью поверхности шерсти. У всех животных раздражение медиальной поверхности лапы было менее эффективно, чем раздражение латеральной поверхности, а дистальной — менее, чем проксимальной. Ориентировочная реакция не обнаруживалась на стимуляцию пальцев передних конечностей, а на раздражители, применяемые на стопу, она появлялась очень редко. Наблюдалось общее повышение порога ориентировочной реакции: для получения ответа чаще всего надо было продлить время действия стимула или увеличить поверхность раздражаемой кожи. Надо добавить, что спинальные рефлексы сами по себе не вызывали ориентировочной реакции. Только тогда, когда животное во время вызванного движения лишалось равновесия, мы наблюдали этот эффект.

Опыты, произведенные в позднем послеоперационном периоде, дали сходные результаты. Кроме того, мы констатировали, что имеющаяся на задней части тела зона, с которой каждый раз получались ответы на одиночные тактильные раздражения, расположена узкой полоской на боковой части бедра (рис. 2).

Исследования условной двигательной реакции подтвердили описанные выше наблюдения. Чувство осознания сохранилось на задних конечностях препаратов, за исключением пальцев. Реакции на тактильное раздражение поверхности кожи проксимальной и дистальной частей лапы существенно отличались. В то время как одиночное прикосновение к коже бедра чаще всего вызывало реакцию, на прикосновение в области лодыжки в половине сочетаний реакция возникала лишь после повторной стимуляции. Касание стопы не вызывало реакции главным образом в первых применениях раздражителя в опыте. Мы не получали условных двигательных ответов передней лапы на стимуляцию пальцев (см. рис. 2). Надо добавить, что тактильная стимуляция обритой кожи оказалась менее эффективной, чем касание шерсти.

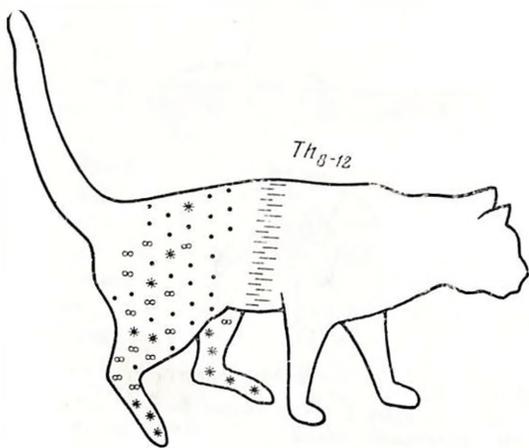


Рис. 2. Схема нарушений кожной чувствительности после операции при касании шерсти пластинкой диаметром 3—5 см

Горизонтальная штриховка — область постоянных нарушений кожной чувствительности при перерезке на уровне Th_9 ; точки — наличие реакции на одиночные раздражения; двойные кружки — реакция только на повторные раздражения; звездочки — отсутствие реакции. Схема представляет не точную локализацию, а лишь процентное соотношение соответствующих реакций

Таблица 1

Частота проявления инструментализованного ориентировочного поворота головы к месту приложения тактильного стимула в последовательных блоках по 10 опытов у 5 кошек

Номер животного	Плечо					Бедро				
	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
1	$\frac{0}{156}$	$\frac{0}{170}$	$\frac{0}{180}$	$\frac{0}{175}$	$\frac{0}{180}$	$\frac{3}{25}$	$\frac{0}{20}$	$\frac{0}{20}$	$\frac{0}{20}$	$\frac{0}{20}$
2	$\frac{0}{176}$	$\frac{0}{173}$	$\frac{0}{180}$	$\frac{0}{180}$	$\frac{0}{180}$	$\frac{6}{19}$	$\frac{3}{18}$	$\frac{1}{18}$	$\frac{0}{20}$	$\frac{0}{20}$
3	$\frac{0}{180}$	$\frac{0}{180}$	$\frac{0}{180}$	$\frac{0}{180}$	$\frac{0}{180}$	$\frac{3}{19}$	$\frac{1}{19}$	$\frac{0}{19}$	$\frac{0}{20}$	$\frac{0}{20}$
4	$\frac{0}{162}$	$\frac{0}{181}$	$\frac{0}{180}$	$\frac{0}{177}$	$\frac{0}{179}$	$\frac{6}{21}$	$\frac{0}{15}$	$\frac{0}{20}$	$\frac{0}{18}$	$\frac{0}{18}$
5	$\frac{0}{172}$	$\frac{0}{180}$	$\frac{0}{180}$	$\frac{0}{180}$	$\frac{0}{180}$	$\frac{4}{18}$	$\frac{0}{18}$	$\frac{0}{20}$	$\frac{0}{20}$	$\frac{0}{19}$

Примечание. Числитель — число ошибок, знаменатель — число реакций.

Во второй серии опытов у 6 нормальных кошек после 100—160 сочетаний условная реакция вытягивания лапы на тактильное раздражение бедра осуществлялась стабильно и быстро. Дифференцировка двигательных реакций правой и левой передних лап была упрочена после 200—600 сочетаний. У большинства животных уже в начале опытов количество правильных реакций значительно отличалось от случайного. Единственным фактором, влияющим на дифференцировку, явилось изменение привлекательности пищи. Другие посторонние раздражители не оказывали такого влияния. Нарушение дифференцировки после операции наблюдалось у всех животных, но у 3 кошек в первых послеоперационных опытах число ответов не отличалось от случайного. После 300 проб все кошки дифференцировали стороны тела на уровне значимости 0,1 (критерий биномпальный двусторонний). Несмотря на уменьшение числа ошибочных условных реакций, с течением времени общее состояние животных ухудшалось. Тактильные стимулы все чаще вызывали общее беспокойство, ригидность задних конечностей, иногда избегание или агрессию. Кошки переставали есть во время опыта, большинство из них реагировало только тогда, когда применялся добавочный стимул — вид пищи. Состояние постепенно ухудшалось, так что у некоторых животных надо было применять транквилизаторы. После 400 сочетаний мы были вынуждены прекратить опыты.

Три месяца спустя у тех же животных был инструментализован ориентировочный рефлекс поворота головы к месту стимуляции. В этих экспериментах задняя часть тела стимулировалась 2 раза в течение опыта. В этой ситуации мы достигли полной

дифференцировки сторон тела. Только в первых опытах отмечались небольшие изменения (табл. 1). Однако применение тактильного раздражения на заднюю часть тела, несмотря на правильность двигательного ответа, иногда сопровождалось отказом от еды.

ОБСУЖДЕНИЕ

У нормального домашнего кота укол иглой вызывает скорее ориентировочный, чем оборонительный рефлекс. Последний появляется всегда при щипке анатомическим пинцетом и при других сильных ноцицептивных стимулах. У наших подопытных животных, которые по поведению напоминали домашних животных, ответы на ноцицептивную стимуляцию задней части тела резко отличались от нормы и напоминали ответы на разные тактильные раздражители. Следовательно, можно сказать, что перерезка дорсального, дорсолатерального и частично латерального столбов спинного мозга кошки исключает передачу информации, необходимой для появления немедленной общей оборонительной реакции животного. Создается впечатление, что ноцицептивные стимулы изменили свою биологическую функцию. Надо добавить, что местные реакции на эти стимулы были качественно такими же, как реакции, наблюдаемые у хронических спинальных животных. Чисто тактильные раздражители также изменили свой характер и приобрели эмоционально-негативное значение. Этот вывод можно было сделать на основании общего поведения животных во второй серии опытов. В связи с наблюдаемым в наших экспериментах изменением биологического значения стимулов можно предположить, что та часть периферической информации, которая передается по вентральным и вентролатеральным столбам, качественно отличается от информации, нормально получаемой ЦНС. Это очень правдоподобно, особенно по отношению к спино-таламическому и спино-ретикулярному трактам [Cervero, Iggo, Molony, 1977; Dubner, Price, Beitel, Hu, 1977; Mehler, 1969; Willis, Trevino, Coulter, Maunz, 1974]. Другая интерпретация полученных нами результатов заключается в том, что по вентральным и вентролатеральным столбам спинного мозга может передаваться слишком мало информации для возникновения нормального чувства боли, а также адекватной реакции избегания. Возможно, что латеральный спино-таламический тракт, который, как это принято считать клинически, является проводником болевой и температурной чувствительности, был более поврежден, чем тракт медиальный [Hundman, van Erps, 1939]. Ориентировочная реакция, у которой сравнительно низкий порог и которая вызывается разными стимулами, в этих условиях сохраняется.

Нарушение выработанной дифференцировки сторон тела, наблюдаемое после операции, можно объяснить теми же двумя способами: либо дифференцировка из-за недостатка информации стала трудной, либо тактильные стимулы приобрели аверсивный

характер, а экспериментальная ситуация стала и пищевой, и оборонительной. Первая гипотеза кажется менее правдоподобной, потому что мы получили стопроцентную дифференцировку сторон тела, значительно уменьшив число «неприятных» сочетаний.

После перерезки двух основных афферентных трактов спинного мозга кошки, дорсального и дорсолатерального, наблюдалось общее повышение порога ориентировочной реакции. Слабая местная стимуляция задней части тела наших препаратов практически не вызывала реакции. Считается, что повышение порога реакции можно компенсировать увеличением силы стимула. В наших опытах мы достигали цели, увеличивая раздражаемую область кожи или применяя повторную стимуляцию.

По вентральным и вентролатеральным столбам спинного мозга кошки передается информация из больших, иногда билатеральных рецептивных полей [Applebaum, Beall, Foreman, Willis, 1975; Bloedel, 1973; Brown, Fuchs, 1975]. «Рефлексогенность» разных частей задних лап наших препаратов кажется интересным показателем функции исследуемых путей. Из результатов видно, что эти пути проводят информацию преимущественно с латеральной поверхности проксимальной части задней конечности. Чувствительность ее дистальной части оказалась нарушенной в большой степени. Сходные результаты были получены после одностороннего повреждения соматической области S_{II} . Нарушение дифференцировки обнаружилось в этом случае на тактильные раздражители, апплицированные на туловище [Dobrzecka, 1980; Dobrzecka, Konorski, Stepien, Sychowa, 1972; Glassman, 1970]. Надо добавить, что большинство нейронов S_{II} отвечает на ипсилатеральную стимуляцию туловища [Carreras, Andersson, 1963]. Возможно, что кожа латеральной части бедра соматически относится к туловищу. Зона «нормального» осязания, которую мы обнаружили в позднем послеоперационном периоде, прямо относится к коже туловища.

Подводя итоги, мы можем предположить, что дифференцировка сторон тела на тактильные раздражители, рецептивные поля которых относятся к проксимальным частям конечности, может происходить за счет проводящих путей вентральных и вентролатеральных столбов. Вопрос о том, в какой степени такая дифференцировка может осуществляться по отношению к дистальным частям конечностей, требует дальнейших исследований.

ОСОБЕННОСТИ ТОРМОЗНОЙ КООРДИНАЦИИ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ ЛАТЕРАЛЬНОГО ВЕСТИБУЛЯРНОГО ЯДРА ДЕЙТЕРСА

Изучение нейронной организации мозжечка показало чрезвычайно развитие тормозных синаптических механизмов в этом образовании. Из пяти типов нейронов коры мозжечка четыре являются тормозными, в том числе единственные эфферентные нейроны — клетки Пуркинье [Eccles, Ito, Szentagotai, 1967]. Другой важной особенностью нейронных связей мозжечка является то, что возбудительная информация, поступающая в кору мозжечка через его афферентные входы — лазающие и мышечные волокна, максимум уже через два синаптических переключения может быть преобразована в тормозной сигнал [Eccles, 1973]. Ни в одном другом образовании мозга не показано такого доминирования торможения [Eccles, 1977].

Факт тормозного моносинаптического влияния клеток Пуркинье на нейроны подкорковых образований мозжечка подвергнут достаточно тщательному изучению [Ito, Obata, Ochi, 1966; Ito, Yoshida, 1966; Ito, Yoshida, Obata, Kawai, Udo, 1970]. Меньше внимания было уделено особенностям топографической организации этого тормозного воздействия [Ito, Kawai, Udo, 1968]. В то же время исследования указанного вопроса имеют важное значение для понимания роли клеток Пуркинье в координационных механизмах, разыгрывающихся на уровне второго звена эфферентной системы мозжечка.

К структурам второго звена относится латеральное вестибулярное ядро Дейтерса (ЛВЯ). Оно занимает особое место среди других подкорковых образований мозжечка, поскольку устанавливает прямой контакт со спинальными мотонейронами и таким образом является образованием, через которое осуществляется наиболее короткая связь нейронов Пуркинье с двигательным аппаратом. ЛВЯ представляет основную часть спино-вестибуло-спинального рефлекса, который обеспечивает поструральную регуляцию положения шеи, туловища и конечностей на основании соматической информации. Исследования последних лет [Ito, 1974, 1975] позволили отнести этот рефлекс (как и вестибуло-глазной) к группе рефлексов, действующих по типу открытой петли, в которых мозжечок служит ассистирующим устройством, заменяющим обратную связь и осуществляющим свой оперативный контроль, благодаря высокой чувствительности к внешним нарушениям и изменениям внутренних параметров. В технических системах в качестве такого устройства используется вычислительная машина [Ito, 1975].

Показано, что в спино-вестибуло-спинальной рефлекторной дуге соматическая информация, восходящая по спино-мозжечковым волокнам, активирует четыре группы вестибуло-спинальных нейронов (ВН), которые различаются по скорости аксонного проведения и по локализации в латеральном или медиальном вести-

було-спинальных трактах [Akaike et al., 1973; Ito, 1970]. Та же соматическая информация направляется в червь мозжечка. В свою очередь, аксоны клеток Пуркинье этой области проецируются на ВП и оказывают на них прямое тормозное действие [Ito, Yoshida, 1966]. Последнее большое распространяется на ВП латерального вестибуло-спинального тракта, что коррелируется с возбуждающим действием коллатерали спино-мозжечковых афферентов [Akaike et al., 1973]. Поэтому настоящее исследование, задачей которого было изучение пространственной организации тормозного контроля активности нейронов ЛВЯ клетками Пуркинье, выполнено на ВП латерального тракта.

МЕТОДИКА

Исследование проведено на взрослых кошках, наркотизированных нембуталом (45–50 мг/кг внутривенно) и обездвиженных дитилином. Использовался вентральный подход к ЛВЯ [Фанарджян и др., 1972; Ito et al., 1964]. Отведение активности отдельных нейронов осуществлялось стеклянными микроэлектродами, заполненными 3 М раствором хлористого калия и 2 М раствором цитрата калия. ВП идентифицировались по их антидромной возбужденности при стимуляции латерального вестибуло-спинального тракта одноименной стороны на уровне шейных (C_{2-3}) и поясничных (L_1) сегментов спинного мозга. Кора мозжечка или его белое вещество раздражалось 12 игловатыми электродами. Области отведения и раздражения контролировались гистологически.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Антидромные потенциалы действия (ПД) были зарегистрированы от 745 ВП, из них у 523 внутриклеточно (рис. 3). При экстраклеточном отведении регистрировались положительно-отрицательные двухфазные пиковые потенциалы (рис. 3, *B*_{1-2, 4-5}), обычно возникающие на фоне отрицательной фазы фокального потенциала. Мембранный потенциал исследованных нейронов колебался от -50 до -80 мВ. Еще большие колебания отмечались в амплитуде ПД. Поэтому для анализа основных параметров антидромной активации был выбран 141 нейрон, амплитуда ПД которых составляла 45–100 мВ.

При отведении из сомы нейрона на восходящей фазе пика наблюдалась выемка НС-компонента на уровне, составляющем в среднем 30,1% от общей амплитуды ПД. При нанесении пары стимулов с короткими интервалами выделялись три последовательных компонента антидромной активации: М-, НС- и СД-потенциалы (см. рис. 3, *D*). У таких нейронов рефрактерный период СД-компонента составлял 0,8–1,7 мс (в среднем $1,1 \pm 0,2$ мс; $n=33$), НС-компонента — 0,5–1,4 мс (в среднем $0,8 \pm 0,2$ мс; $n=33$). У многих нейронов применение парного раздражения вызывало

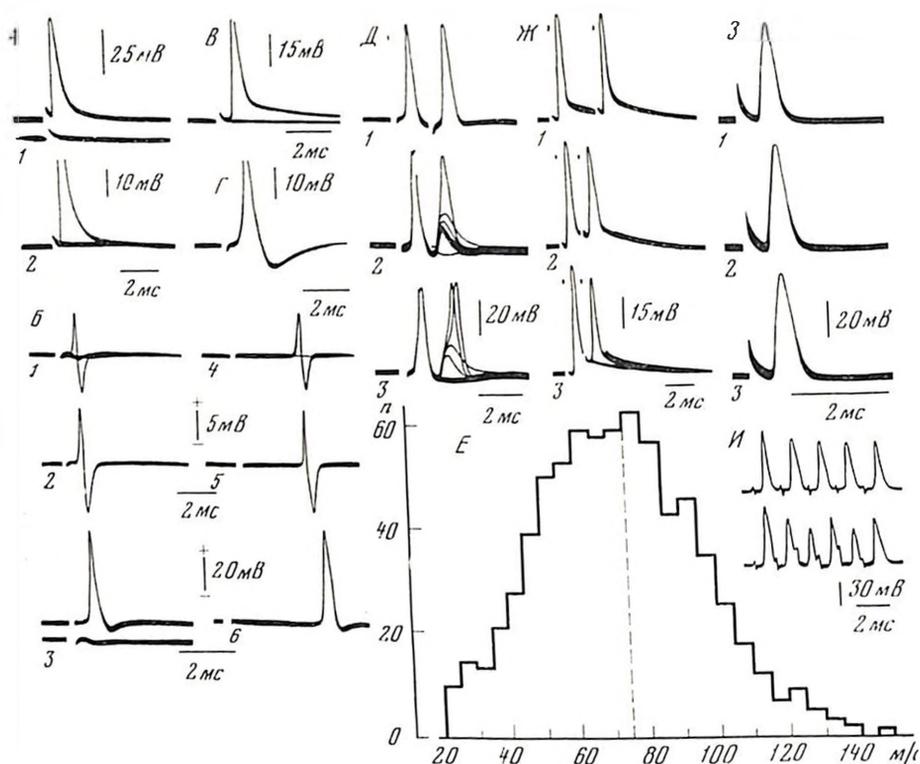


Рис. 3. Антидромная активация вестибуло-спинальных нейронов (ВН) ядра Дейтерса

А, Б (3, 6), В, Г, Д, Ж, З, И — внутриклеточно зарегистрированные потенциалы действия (ПД) восьми нейронов на раздражение L_1 (Б, 6) и C_2 (остальные записи); А (2), В — строго пороговое раздражение; Б (1, 2, 4, 5) — внеклеточная регистрация ПД; А (1) Б (3) — нижние записи (потенциалы поля после вывода микроэлектрода из клетки); Д, Ж — эффекты парных раздражений с укорочением межстимульных интервалов (1—3); З — ПД при частоте стимуляции 1 (1), 10 (2) и 100 (3) в секунду; И — то же при частоте 700 (верхняя) и 750 (нижняя запись) в секунду (другой нейрон); Е — гистограмма распределения скоростей проведения по аксонам ВН: абсцисса — скорость проведения (м/с); ордината — количество нейронов (n). Пунктирная линия разграничивает быстро- и медленнопроводящие волокна в составе вестибуло-спинального тракта. Все потенциалы, представленные на этом рисунке, а также на рис. 4, зарегистрированные при наложении 5—40 пробегов луча; при внутриклеточном отведении использовался усилитель постоянного тока

блокаду ПД только на уровне М-компонента (см. рис. 3, Ж), что описано для клеток и других отделов центральной нервной системы [Curtis et al., 1958; Gill, Kuno, 1963; Tsukahara et al., 1967]. Рефрактерность этих нейронов колебалась в более широких пределах — от 0,4 до 2,4 мс (в среднем $0,9 \pm 0,3$ мс; $n=42$).

ПД могли следовать высоким частотам раздражения порядка 400—500 имп/с, а в некоторых случаях и выше (см. рис. 3, И); они характеризовались фиксированной латентией при частотном и строго пороговом возбуждении (см. рис. 3, А₂, В, З). Минимальное ослабление порогового стимула для аксона данного нейрона

всегда приводило к полному исчезновению ПД без каких-либо признаков возникновения постсинаптических потенциалов (см. рис. 3, *A*₂, *B*). Последнее свидетельствовало об отсутствии возвратного коллатерального механизма, что согласуется с данными литературы [Ito et al., 1964].

Скрытый период ПД на раздражение C_{2-3} составлял 0,4–2,0 мс (в среднем $0,8 \pm 0,3$ мс; $n=745$) (см. рис. 3, *B*₁₋₃). Антидромные ПД на раздражение L_1 возникали со скрытым периодом 1,5–10,0 мс (в среднем $4,0 \pm 1,8$ мс; $n=138$) (см. рис. 3, *B*₃₋₅). Скорость проведения по волокнам латерального вестибуло-спинального тракта равнялась 22,2–145,2 мс (см. рис. 3, *E*) [Фанарджян и др., 1972; Ito et al., 1964; Wilson, 1972; Wilson et al., 1967; и др.]. По аналогии с данными, полученными на кроликах [Akaike et al., 1973], ВН были разделены на «медленные» (со скоростью проведения до 75 мс) и «быстрые» (выше 75 м/с). Длительность восходящей фазы ПД «медленных» ВН равнялась 0,08–0,8 мс (в среднем $0,36 \pm 0,076$ мс; $n=52$). Его нисходящая фаза охватывала 0,35–2,1 мс (в среднем $0,96 \pm 0,092$ мс; $n=2$). Общая длительность ПД составляла 0,5–2,6 мс (в среднем $1,32 \pm 0,28$ мс; $n=52$). Длительность восходящей фазы ПД «быстрых» нейронов колебалась в пределах 0,05–0,5 мс (в среднем $0,2 \pm 0,066$ мс; $n=89$), нисходящей фазы – 0,35–1,85 мс (в среднем $0,78 \pm 0,08$ мс; $n=89$), общая длительность ПД равнялась 0,4–2,0 мс (в среднем $0,98 \pm 0,17$ мс; $n=89$).

У части ВН нисходящая фаза СД-компонента переходила в следовую гиперполяризацию с амплитудой 1,5–10,0 мВ (в среднем $4,7 \pm 1,5$ мс; $n=31$) (рис. 3, *F*). Время нарастания следовой гиперполяризации составляло 0,2–1,3 мс (в среднем 0,6 мс), время спада – 0,5–60,0 мс (в среднем 10,1 мс), общая длительность – 0,8–61,2 мс (в среднем 10,7 мс). Следовая гиперполяризация не регистрировалась у ВН, у которых не удавалось выделить ПС-СД-компоненты.

Показано, что нейроны, антидромно активируемые из сегмента L_1 (вестибуло-люмбальные, L-нейроны), преимущественно представлены в дорсальной половине ЛВЯ, определенное их число было зарегистрировано и в вентрокаудальной части ядра. Нейроны, испытывающие антидромное возбуждение только из C_{2-3} (вестибуло-цервикальные, С-нейроны), распределяются в ростральной трети ядра Дейтерса и во всей его вентральной половине. Они обнаруживаются также и в дорсальной половине ядра. Такое распределение подтверждает принцип соматотопической организации вестибуло-спинальной системы, хотя ограничивает схему ее устройства, составленную на основании результатов морфологических исследований [Nyberg-Hansen, Maschitti, 1964; Pompeiano, Brodal, 1957], согласно которым область передней лапы охватывает в основном ростровентральную часть ЛВЯ, область задней лапы – его каудо-дорсальную часть. Результаты проведенных экспериментов говорят о большем перекрытии зон передних и задних конечностей в ядре Дейтерса, что согласуется с данными преды-

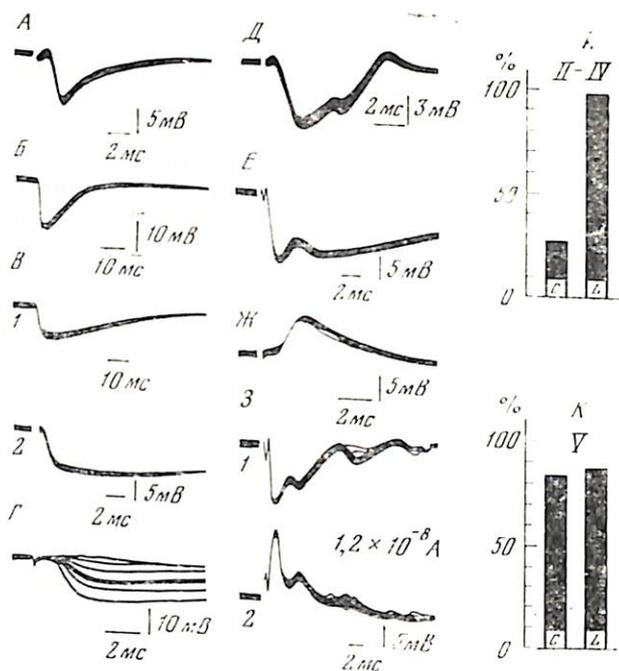


Рис. 4. Постсинаптические потенциалы вестибуло-спинальных нейронов (ВН) при стимуляции коры мозжечка
 А, Б, В, Г — моносинаптические ТПСИ в четырех нейронах при разной скорости развертки (В, 1—2) и наложении эффектов различной интенсивности раздражения (Г); Д, Е — моно- и полисинаптические ТПСИ с поздней деполяризацией (Д); Ж — ВПСИ нейрона; З — ТПСИ (1) и его реверсия (2) при пропускании через микроэлектрод, заполненный КС1, гиперполяризующего тока в 12 н.А ; И, К распределение (%) ВН, испытывающих моносинаптическое торможение на раздражение области задней (II—IV) и передней (V) долей коры мозжечка; С—С — нейроны; L—L — ней-

дущих исследований [Фанарджян и др., 1975; Wilson, 1972; Wilson et al., 1967].

У большинства ВН раздражение коры передней доли мозжечка вызывало ТПСИ (рис. 4, А—Е). Обычно они имели относительно простую форму и характеризовались временем нарастания до максимума в $1,0\text{--}2,2 \text{ мс}$ (в среднем $1,6 \pm 0,3 \text{ мс}$; $n=132$). Электрофоретическое введение в ВН через микроэлектрод ионов хлора вызывало реверсию ТПСИ в деполяризационный потенциал (рис. 4, З). Скрытый период ТПСИ равнялся $0,85\text{--}1,5 \text{ мс}$ (в среднем $1,1 \pm 0,2 \text{ мс}$; $n=124$), величина синаптической задержки составляла $0,45\text{--}0,58 \text{ мс}$. Как показано на рис. 4, Г, увеличение интенсивности раздражения коры мозжечка приводило к увеличению амплитуды ТПСИ, и последний становился максимальным при 10 В . Однако величина скрытого периода и время нарастания гиперполяризации до максимума оставались постоянными. Перечисленные особенности свидетельствовали о моносинаптическом возникнове-

нии указанных ТПСН в результате прямого раздражения клеток Пуркинье или их аксонов [Ito, Yoshida, 1966].

У части ВН ТПСН осложнялись дополнительным негативным отклонением (поздние ТПСН), возникающим со скрытым периодом в 2,0 мс и более (см. рис. 4, *Д, Е*), что могло быть объяснено трансинаптическим возбуждением клеток Пуркинье через афферентные волокна мозжечка [Ito et al., 1969]. Реже в ВН регистрировались ТПСН со скрытым периодом 0,6–2,3 мс (рис. 4, *Ж**). Согласно данным литературы, указанные ТПСН вызываются возбуждающим действием коллатералей мозжечковых афферентных волокон на ВН [Ito et al., 1969]. При раздражении коры передней доли мозжечка наиболее эффективной зоной вызова моноинаптических ТПСН в ВН была область латерального червя инсультальной стороны. Эта область соответствовала продольной зоне В по классификации Вогда [Voogd, 1964], в которой расположена основная масса клеток Пуркинье, посылающих свои аксоны в ЛВЯ. Было показано, что топографически лимитированные эффекты клеток Пуркинье, отражающие дробность организации мозжечковой кортико-вестибулярной проекции, сочетаются с конвергентно-дивергентными влияниями этих клеток на ВН. В ответ на стимуляцию зон передней (долька V) и задней (дольки II–IV) конечностей коры мозжечка возникали моноинаптические ТПСН в С- и L-нейронах. У части ВН торможение обнаруживалось при раздражении обеих зон. Количественное соотношение С- и L-нейронов, испытывающих торможение из соответствующих зон коры мозжечка, показало, что раздражение зоны задней лапы приводило к преимущественному торможению L-нейронов и оказывало небольшое влияние на С-нейроны. Так, моноинаптические ТПСН были зарегистрированы у 96% исследованных L-нейронов и только у 27% С-нейронов (рис. 4, *И*). Иное соотношение имелось при стимуляции зоны передней лапы мозжечка: как L-, так и С-нейроны в одинаковой степени испытывали сильные тормозящие влияния из коры мозжечка (88% L-нейронов и 83% С-нейронов) (рис. 4, *К*).

Не было отмечено большого различия в тормозных влияниях клеток Пуркинье на быстрые и медленные ВН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Соматическая информация периферического происхождения непосредственно поступает в ВН ядра Дейтерса по коллатералам спино-мозжечковых волокон и опосредованно через ядра ствола мозга и фастигиальное ядро мозжечка [Akaike et al., 1973; Wilson, Peterson, 1978]. Показана конвергенция соматических и вестибулярных входов на ВН, что отражает тесное взаимодействие и перекрытие дуг вестибуло-спинального и спино-вестибуло-спинального рефлексов [Akaike et al., 1973; Ito, 1974]. Поступающие сигналы обеспечивают фоновую активность ВН, которая модулируется тормозными влияниями клеток Пуркинье латерального

червя, запускаемыми теми же источниками [Ito, Yoshida, 1966]. Модулирующее влияние мозжечка на ВН отчетливо обнаруживается на примере ритмических движений: у безмозжечковых животных наблюдается увеличение спонтанной активности ВН и устранение их фазной модуляции соответственно локомоторному или чешательному ритму [Аршавский и др., 1979; Орловский, 1972].

Показаны элементы соматотопической организации в спинно-вестибуло-спинальной дуге: более частое возникновение ТПСР в С-нейронах при раздражении нервов передних лап и в L-нейронах при стимуляции нервов задних лап [Allen et al., 1972; Bruggencate et al., 1975]. Лазающие волокна по сравнению с мшистыми обеспечивают более дискриминативный вход к ВН и клеткам Пуркинье [Allen et al., 1972; Andersson, Oscarsson, 1978].

Проведенное нами исследование подтвердило соматотопический принцип организации кортико-вестибулярной проекции мозжечка. Наряду с этим было показано, что С-нейроны контролируются преимущественно из зоны передней конечности коры мозжечка, тогда как L-нейроны в равной мере испытывают тормозящие влияния из зон передней и задней конечностей коры передней доли мозжечка. Такое топографическое распределение аксонов клеток Пуркинье коррелируется с данными по ветвлению вестибуло-спинальных волокон на различных уровнях спинного мозга: среди L-нейронов показано наличие клеток, отдающих аксонные коллатерали в область шейных и верхних грудных сегментов спинного мозга (L-нейроны). Они составляют 50% вестибуло-цервикальных нейронов [Abzug et al., 1974].

Другая важная особенность организации кортико-вестибулярной проекции мозжечка выражается в конвергентно-дивергентных влияниях клеток Пуркинье на ВН, что согласуется с данными по морфологии кортико-подкорковых связей мозжечка, согласно которым около 860 клеток Пуркинье принимают участие в иннервации одного ядерного нейрона и аксонные разветвления одной клетки Пуркинье охватывают 26—39 ядерных нейронов [Палкович и др., 1979]. Имеется основание считать, что множественное окончание аксонов клеток Пуркинье на одиночном ядерном нейроне, предполагающее наличие ряда параллельных линий передач информации, должно обеспечить высокую надежность интеграции и составляет одну из основных характеристик мозжечковой компютации [Eccles, 1973].

Отмеченные особенности организации кортико-вестибулярной проекции мозжечка суммированы на схеме (рис. 5). Клетки Пуркинье (прописные буквы) зоны передней (V) и задней (II—IV) конечностей коры мозжечка конвергируют в различных комбинациях на ВН ядра Дейтерса (соответствующие строчные буквы). ВН представлены С-, L- и L_c-нейронами. Аксоны L_c-нейронов отдают коллатерали на уровне шейных сегментов спинного мозга. Имеется преимущественное окончание аксонов клеток Пуркинье из зоны задней конечности коры мозжечка на L-нейронах

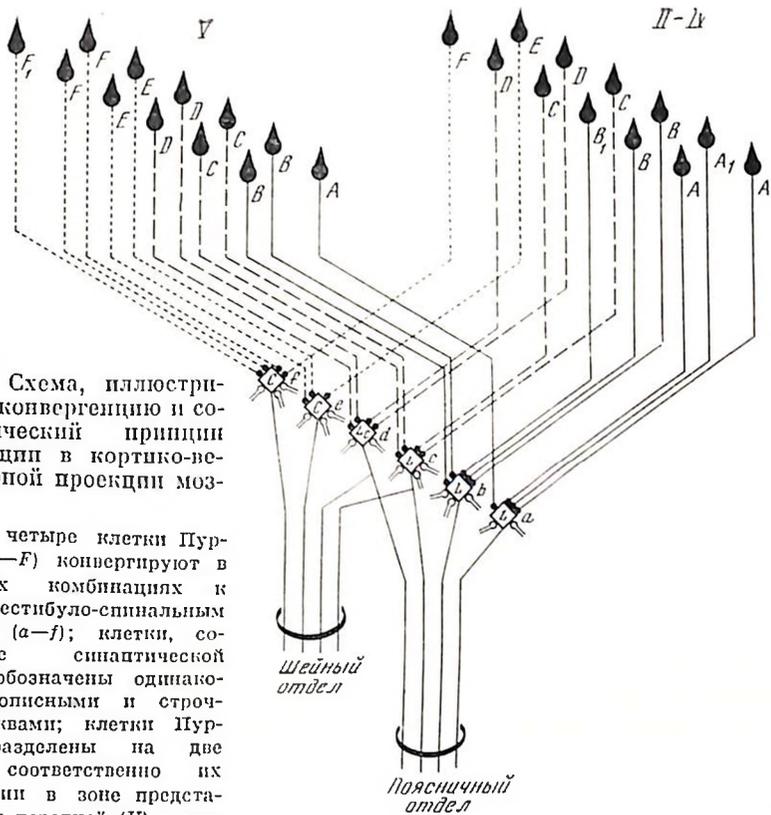
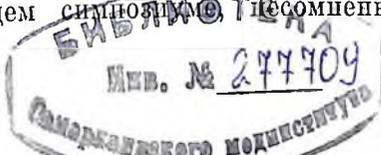


Рис. 5. Схема, иллюстрирующая конвергенцию и соматотопический принцип организации в кортико-вестибулярной проекции мозжечка

Двадцать четыре клетки Пуркинье (A—F) конвергируют в различных комбинациях к шести вестибуло-спинальным нейронам (a—f); клетки, соединенные синхронической связью, обозначены одинаковыми прописными и строчными буквами; клетки Пуркинье разделены на две группы соответственно их локализации в зоне представления передней (V) и задней (II—IV) конечностей в коре мозжечка. Вестибуло-спинальные нейроны представлены C-, L- и L_c-клетками согласно проекции их аксонов. Тормозные нейроны и синапсы — черные, возбуждающие — светлые; на схеме не показана дивергенция аксонов клеток Пуркинье (видоизменена по Эвклусу)

и одинаковое их распределение из зоны передней конечности на C- и L-нейронах. Предполагается, что последние могут быть представлены L_c-нейронами. Соответствующая идентификация нами не проводилась. Тот факт, что L-нейроны в равной мере контролируются клетками Пуркинье зон передней и задней конечностей коры мозжечка, согласуется с тем обстоятельством, что аксоны L-нейронов в отличие от C-клеток способны проецироваться на не более чем один уровень спинного мозга. Это должно обеспечить их участие в координации активности, направленной на согласование движений шеи, передних и задних конечностей. Указанные эффекты могут быть билатеральными, поскольку показано влияние ВН не только на ипсилатеральные, но и на контралатеральные экстензорные мотонейроны спинного мозга через релейные вставочные клетки [Hongo et al., 1971].

В аспекте вопроса, который является основным предметом обсуждения на настоящем симпозиуме, несомненный интерес



представляет факт, что мозжечок наделен способностью к обучению и принимает участие в организации и контроле новых двигательных программ. Основанием для такого вывода явились результаты изучения огромного круга вопросов, начиная с классических исследований моторных функций мозжечка и кончая новейшими данными о нейронной и синаптической организации мозжечка, его связей с двигательными центрами мозга. Анализ другой системы афферентного входа в мозжечок — лазающих и мшистых волокон — выявил важные количественные и функциональные различия между ними: каждая клетка Пуркинье получает примерно 800 000 параллельных волокон и лишь одно лазающее волокно [Palkovitch et al., 1971], которое способно оказать очень мощное возбуждательное действие на клетку Пуркинье, тогда как требуется обширная конвергенция импульсов многих мшистых волокон для генерации разряда клетки Пуркинье [Eccles, Ito, Szentogotai, 1967].

Большинством разработанных моделей мозжечка показано, что его нейронные круги по своим пространственно-временным характеристикам могут быть использованы для сохранения и восстановления информации, связанной с движением [Blomfield, Marr, 1970; Eccles, 1977; Gilbert, 1974; Marr, 1969]. При этом ключевым положением является модификация синапсов, в частности возможность создания гетеросинаптической потенции при взаимодействии входов лазающих и мшистых волокон на клетке Пуркинье [Marr, 1969]. Последняя рассматривается как обучающее устройство, на котором каждый раз происходит повышение эффективности действия входа мшистых волокон (через синапсы параллельных волокон — дендритические шипики клеток Пуркинье) при его совпадении с активностью лазающих волокон, вызванной при участии посылок из коры мозга. В процессе такого сочетания, сопровождающего элементарный двигательный акт, клетка Пуркинье должна «обучаться» и отвечать на сигнал, приходящий только по параллельным волокнам без активации со стороны лазающего волокна. Такая гипотеза согласуется с недавними морфологическими исследованиями, показавшими мощное трофическое влияние входа лазающих волокон на шипиковые синапсы параллельных волокон и на все дендритное дерево клеток Пуркинье в целом [Bradley, Berry, 1976; Namori, 1973; Kawaguchi et al., 1975]. Наконец, прямое доказательство того, что мозжечок может быть вовлечен в двигательное обучение, было представлено Ито и сотрудниками [Ito et al., 1975] на примере адаптивного пластического изменения горизонтального вестибуло-глазного рефлекса у бодрствующих кроликов при их длительном, многочасовом вращении. После удаления флоккулуса мозжечка эти пластические изменения не наблюдались. Было показано, что функционирование мозжечка модулируется зрительной обратной связью через систему лазающих волокон. Ее перерыв также устранял приобретенные изменения в вестибуло-глазном рефлексе.

Как уже было отмечено, имеется принципиальная общность в конструкции вестибуло-глазного и спинно-вестибуло-спинального рефлексов. Оба они функционируют по открытому типу контрольных систем, и у обоих оперативный контроль реакций осуществляется мозжечком. Возникает вопрос, оснащена ли спинно-вестибуло-спинальная, рефлекторная дуга аналогичной системой обратной связи лазающих волокон для обучения и коррекции клеток Пуркинье латерального червя передней доли мозжечка. Из семнадцати до сих пор известных спинно-оливо-мозжечковых путей [Oskarsson, 1973] в этом плане привлекает внимание b-компонент вентрального спинно-оливо-мозжечкового пути [Andersson, Oskarsson, 1976]. Информация, поступающая по лазающим волокнам этого компонента, используется специфически в мозжечковом контроле вестибуло-спинального тракта, и имеются четкие топические отношения между указанным афферентным входом и торможением нейронов ядра Дейтерса: индивидуальные ВН возбуждаются через коллатерали тех лазающих волокон, которые активируют клетки Пуркинье, снабжающие торможением эти ВН. Ячейка, образованная системой лазающее волокно — клетки Пуркинье — ВН, рассматривается как компьютерная единица мозжечка, способная оперировать высокодифференцированной информацией в противоположность относительно диффузному входу мшистых волокон к ВН и клеткам Пуркинье [Andersson, Oskarsson, 1978]. Перечисленные особенности b-компонента вентрального спинно-оливо-мозжечкового пути дают основание предполагать возможную его роль в качестве системы обратной связи в рассматриваемой дуге. Указанный вопрос требует дальнейшего изучения, и успех в этом направлении может дать многое для выяснения механизмов мозжечкового обучения при функционировании спинно-вестибуло-спинального рефлекса.

ТОРМОЗНЫЕ МЕЖАНАЛИЗАТОРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В СТВОЛОВЫХ РЕЛЕ СОМАТО-СЕНСОРНОГО И СЛУХОВОГО АНАЛИЗАТОРОВ

В процессе исследования функций анализаторов условнорефлекторными методиками установлено, что на каждом его структурном уровне и на первых переключательных реле, в частности, возможно осуществление перестроек биоэлектрических ответов на афферентные стимулы. Так, при использовании оборонительной условнорефлекторной методики в первом реле слухового анализатора — кохлеарном комплексе ядер — наблюдаются фазные изменения амплитуд ВН на щелчки, начинающиеся с их уменьшения [Galambos, 1956; Наумова, 1968]. На нейронах этих ядер обнаружена конвергенция гетерогенных возбуждений, которая часто про-

является в виде ответов по тормозному типу [Наумова, Бобкова, 1972]. Тормозные процессы могут осуществляться за счет трех основных физиологических механизмов, регулирующих деятельность кохлеарного комплекса ядер: уменьшение сенсорного входа к данному образованию за счет сокращения мышц среднего уха [Carmel, Starr, 1963], тормозного влияния оливо-кохлеарного пучка на афферентный слуховой поток на уровне улитки [Galambos, 1956], а также афферентными регулируемыми влияниями на деятельность этого ядра вышележащими слуховыми центрами [Desmedt, 1960, 1975].

В одном из первых переключаательных реле сомато-сенсорного анализатора — тригеминальном комплексе ядер — обнаружено торможение импульсной активности ряда нейронов в ответ на неспецифические для данного ядра стимулы [Dubner, 1966]. Основой подобных изменений могут быть как тормозные процессы на рецепторном уровне, так и афферентная регуляция со стороны вышележащих центров [Сотниченко, 1977; Brodal, Szabo, Torvik, 1956].

Для выяснения роли тормозных взаимодействий на уровне первых реле сомато-сенсорного и слухового анализаторов были изучены особенности тригеминальных влияний на деятельность дорсального ядра кохлеарного комплекса [ДКЯ] и слуховых влияний на электрическую активность нейронов роstralного отдела тригеминального комплекса ядер.

МЕТОДИКА

Опыты проводились на белых крысах весом 150,0—200,0 г. 30 животных перед операцией наркотизировали α -хлоралозой из расчета 60—70 мг/кг с последующим введением поддерживающих доз. Под наркозом у животных после частичного удаления мозжечка осуществляли оперативный доступ к стволовым структурам мозга. После этого 7 животных обездвигивали d-тубокурарином из расчета 1—2 мг/кг и переводили на искусственное дыхание. Слуховыми стимулами служили щелчки длительностью 0,3 мс и интенсивностью 30—40 дБ выше порога слышимости, определяемого по ВП в ДКЯ. Время прохождения звуковой волны по воздухопроводу, заканчивающемуся отверстием в ушном держателе, составляло 2,5 мс. Раздражение вибрирующей веточки II ветви тройничного нерва осуществлялось импульсами постоянного тока, в 2—3 раза превышающими порог, пульсы нижнего резца — импульсами пороговой величины, в 5—6 раз превышающими пороговые значения, длительностью 0,4 мс. За порог реакции принимали минимальную силу тока, при которой появлялись ВП в тригеминальном комплексе ядер. Регистрация проводилась монополярно с использованием стеклянных, заполненных 4М раствором NaCl микроэлектродов с диаметром кончика 1—5 мкм. Сопротивление микроэлектродов было равно 2—13 МОм. Вызванные потенциалы и импульсная активность регистрировались методом суперпозиций по 6 кривых на

электрофизиологической установке УЭФИ-3. Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрического критерия U-Вилкоксона — Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В первой серии экспериментов исследовалось влияние раздражения вибриссной веточки тройничного нерва на деятельность дорсального кохлеарного ядра крысы. Слуховые ВП в ДКЯ имеют сложную форму и состоят из ряда быстрых позитивно-негативных колебаний, за которыми следует более медленная позитивно-позитивная волна (электроотрицательные колебания направлены вверх). Через 1,3—1,7 мс, которые составляют скрытый период ответа, появляется негативно-позитивное колебание, которое мы разделили на три компонента (рис. 6, А, 1; рис. 7, А, 1): I — продолжительностью 0,5—0,8 мс, II — 4—5 мс и III — 6—8 мс. Для изучения влияния тройничной системы на ДКЯ использовались кондиционирующие раздражения вибриссной веточки тройничного нерва и щелчки как тестирующие стимулы с межстимульными интервалами от 10 до 100 мс. Под α -хлоралозным наркозом при отставлении тестирующих щелчков от кондиционирующих стимулов на 10, 30—100 мс выявляется снижение амплитуды слуховых ВП, причем степень изменения различных компонентов ВП зависит от применяемых межстимульных интервалов. При отставлении от 10 до 50 мс наблюдается достоверное по сравнению с исходными ВП ($P < 0,05$) уменьшение амплитуды I позитивно-негативного и II электроотрицательного компонентов (рис. 6, А, 2, 3), в то время как достоверное угнетение амплитуды III компонента ($P < 0,01$) происходит при межстимульных интервалах от 30 до 100 мс (рис. 6, А, 3, 4). На рис. 6, А представлены ВП на щелчки до электрического раздражения тройничного нерва (1) и при межстимульном интервале 10 (2), 30 (3) и 90 (4) мс. Видно, что при коротких межстимульных интервалах 10 и 30 мс наблюдается уменьшение всех компонентов слуховых ВП и ДКЯ по сравнению с исходными ВП, в то время как при отставании кондиционирующего стимула на 90 мс происходит уменьшение амплитуды только позднего, III компонента слухового ВП без изменения I и II компонентов. На рис. 6, Б представлены графики, отражающие в процентном выражении изменения среднего значения амплитуды каждого компонента тестирующего слухового ВП по отношению к средним значениям амплитуды этого компонента в исходных слуховых ВП в зависимости от межстимульного интервала. На графиках видно, что при коротких межстимульных интервалах (до 40 мс) снижение амплитуды III компонента слухового ВП пропорционально снижению амплитуды первых двух компонентов. При больших интервалах (от 50 до 60 мс) угнетение амплитуды III компонента происходит независимо от изменений первых двух компонентов, а при интервалах от 60 до 100 мс в ДКЯ наблюдается изолированное угнетение только III позднего компонента слухового ВП.

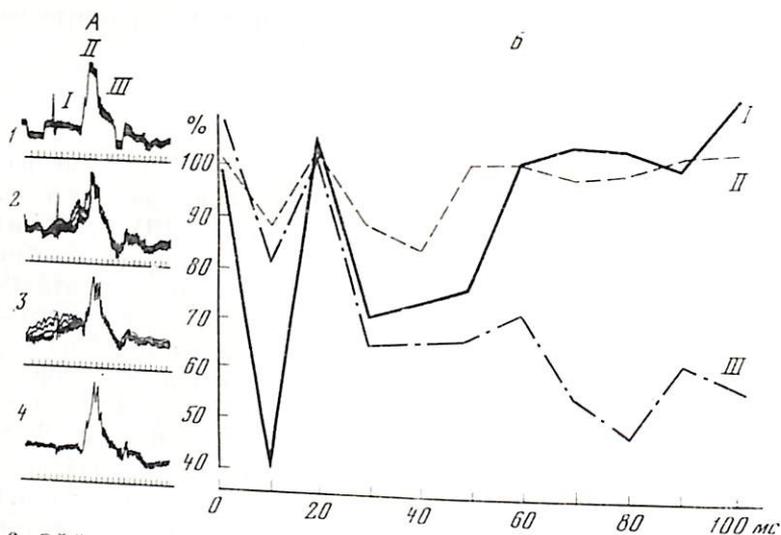


Рис. 6. Эффекты опережающей надпороговой электрической стимуляции тройничного нерва на слуховые вызванные потенциалы в дорсальном кохлеарном ядре (ДКЯ) крысы под α -хлоралозным наркозом

А — осциллограммы слуховых ВП до нанесения тригеминального раздражения (1), и при предъявлении кондиционирующего стимула с межстимульными интервалами 10 (2), 30 (3) и 90 (4) мс; Б — графики изменения амплитуды трех компонентов слуховых ВП (в процентах по отношению к исходным слуховым ВП) в зависимости от межстимульных интервалов; I, II, III — компоненты слухового ВП на щелчок. Калибровка 250 мкВ, 1 мс

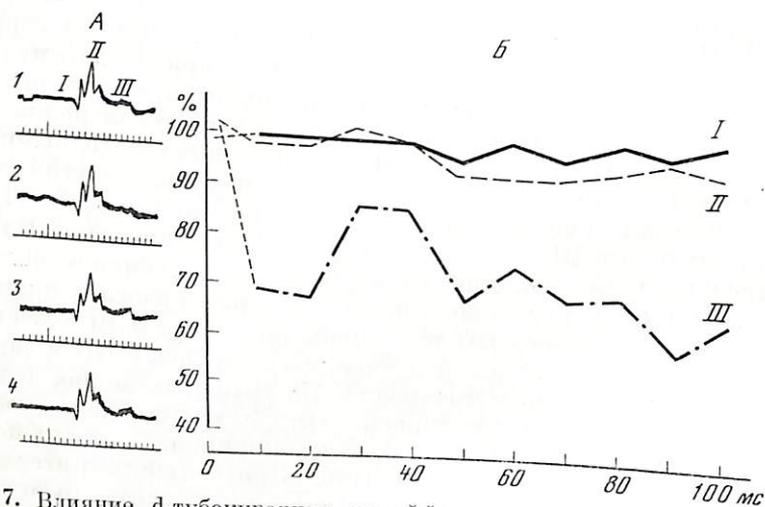


Рис. 7. Влияние d-тубокурарина на эффекты опережающей надпороговой стимуляции тройничного нерва (обозначения те же, что на рис. 6)

Полученные данные свидетельствуют о том, что под α -хлоралозным наркозом в ДКЯ наблюдается избирательная зависимость амплитуды различных компонентов ВП от межстимульных интервалов тригеминальных и слуховых потоков, что указывает на гетерогенную природу данных тормозных эффектов.

Для выявления роли неспецифического механизма сокращения мышц среднего уха, уменьшающего сенсорный поток к слуховому анализатору, была предпринята вторая серия экспериментов, в которой животных, находящихся под α -хлоралозным наркозом, обездвигивали *d*-тубокурарином и переводили на искусственное дыхание. В этой серии при отставлении тестирующих щелчков от кондиционирующих стимулов во всем диапазоне интервалов не наблюдалось достоверного отличия амплитуд I и II компонентов тестирующих щелчков по сравнению с исходными ВП, в то время как наблюдалось достоверное, со значениями $0,01 < P < 0,05$, угнетение амплитуды III компонента слухового ВП в ДКЯ на всех исследованных межстимульных интервалах. На рис. 7, А представлены ВП на щелчки до подачи кондиционирующего раздражения (1) при межстимульном интервале 10 (2), 30 (3) и 100 (4) мс после введения животному *d*-тубокурарина. На рисунке видно, что на всех межстимульных интервалах происходит уменьшение амплитуды только III компонента слухового ВП без каких-либо изменений первых двух колебаний. На рис. 7, Б представлены графики, отражающие в процентном выражении изменения амплитуды каждого компонента ВП в зависимости от межстимульного интервала. На графиках видно, что при введении *d*-тубокурарина не происходит каких-либо изменений I и II компонентов ВП, наблюдавшихся под чистым α -хлоралозным наркозом в первой серии экспериментов, в то время как угнетение III компонента сохраняется и становится выраженным даже на коротких межстимульных интервалах (10—20 мс). Эта серия экспериментов показала, что основным физиологическим механизмом угнетения I и II компонентов ВП в ДКЯ при сверхпороговой тригеминальной стимуляции под α -хлоралозным наркозом является сокращение мышц среднего уха, блокирование нервно-мышечной передачи к которым приводит к исчезновению данного процесса. В то же время изменение амплитуды III компонента ВП в ДКЯ не зависит от мышечного компонента и, по-видимому, связано с нисходящими, центробежными влияниями на деятельность данного ядра.

С целью выявления характеристики подобных влияний на нейрональном уровне была проведена третья серия исследований, в которой у трех обездвигиванных *d*-тубокурарином животных после регистрации ВП производили запись суммарной импульсной активности нейронов ДКЯ. При этом было выявлено, что сверхпороговое электрическое раздражение вибрисной веточки II ветви тройничного нерва вызывает торможение импульсной активности нейронов в ДКЯ. Представленные на рис. 8, а, б осциллограммы и гистограммы иллюстрируют реакции нейронов на щелчок до раздражения тройничного нерва (рис. 8, а, б, 1), при их одновре-

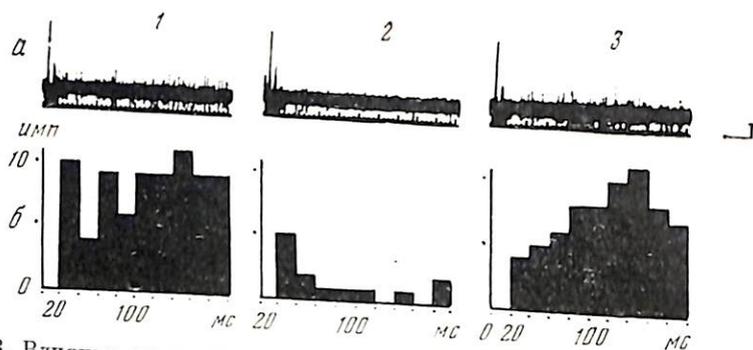


Рис. 8. Влияние надпороговой тригеминальной стимуляции на суммарную вызванную импульсную активность в ДКЯ после введения d-тубокурарина а — осциллограммы; б — гистограммы суммарной импульсной активности нейронов на фоне раздражения тройничного нерва (2) и после стимуляции (3). Калибровка 250 мкВ, 20 мс

менной подаче (рис. 8, а, б, 2) и после прекращения тригеминальной стимуляции (рис. 8, а, б, 3). Отчетливо виден эффект торможения суммарной импульсной активности нейронов ДКЯ, наблюдаемый на фоне тригеминальной стимуляции, который длится до 200 мс и исчезает сразу же после прекращения этой стимуляции. Аналогичные эффекты были зарегистрированы во всех трех опытах.

Таким образом, изолированному изменению амплитуды III компонента слухового ВП в ДКЯ у обездвиженных d-тубокурарином животных соответствует торможение суммарной импульсной активности нейронов данного образования в ответ на те же слуховые стимулы.

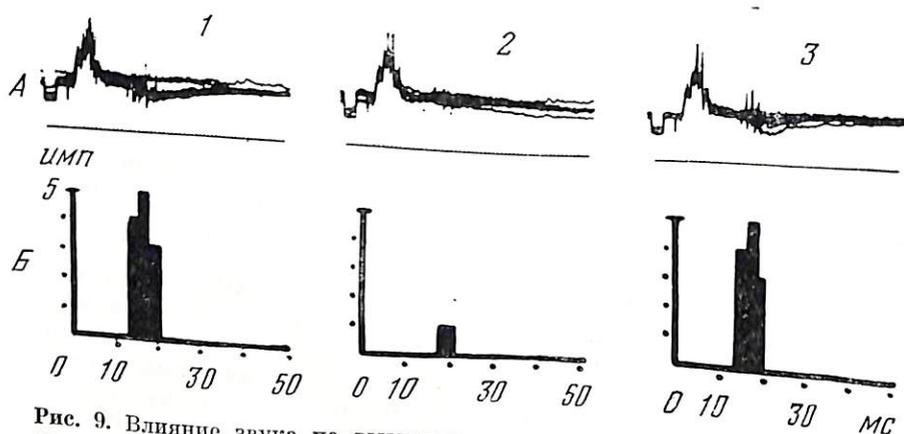


Рис. 9. Влияние звука на вызванную импульсную активность в тригеминальном комплексе ядер (главное сенсорное ядро) А — осциллограммы; Б — гистограммы импульсной активности нейронов при ноцицептивном раздражении пульпы зуба до (1), на фоне звукового раздражения с межстимульным интервалом 30 мс (2) и после прекращения звуковой стимуляции (3). Калибровка 250 мкВ, 1 мс

Для ответа на вопрос, наблюдаются ли подобные тормозные процессы в стволовых реле других анализаторов, как, например, в сомато-сенсорном, была предпринята четвертая серия исследований. В этих экспериментах проводилась регистрация вызванной клеточной активности в главном сенсорном ядре тригеминального комплекса у крысы в ответ на электрическую стимуляцию пульпы нижнего резца величиной тока, в 5—6 раз превышающей пороговое значение, представляющую собой тестирующее раздражение. Кондиционирующим стимулом в этом случае являлись щелчки. При регистрации электрической активности в фокусе максимальной активности главного тройничного сенсорного ядра после короткого латентного периода, равного 0,8—1,3 мс, при коциентивной стимуляции пульпы зуба возникал вызванный ответ, состоящий из позитивно-негативного колебания, на высоте которого, как правило, появлялись короткие разряды нейронов. Вслед за этим регистрируется медленная позитивная волна, сопровождающаяся вторичным разрядом нейронов с ЛП, равным 14—18 мс, длительностью до 10 мс (рис. 9, А, 1). В наших экспериментах при использовании в качестве кондиционирующего стимула щелчков, интенсивность которых в 30—40 раз превышала пороговые значения, наиболее выраженным изменением подвергалась вторичная пачечная активность. Она заключалась в значительном уменьшении числа снайков во вторичной пачке. На рис. 9, А, В представлены осциллограммы и гистограммы, иллюстрирующие данный эффект. При сочетанном раздражении с интервалами между кондиционирующим и тестирующим стимулами от 20 до 120 мс происходит частичное (до 85%) или полное угнетение вторичной пачечной активности (см. рис. 9, А, 2), которая практически восстанавливается после прекращения звуковой стимуляции (рис. 9, А, 3). Величина ВП и характер первичного нейронного разряда подвергались незначительным изменениям, которые в данном эксперименте не учитывались.

Таким образом, и в первом переключательном реле сомато-сенсорного анализатора, берущего начало с рецепторов пульпы зуба — главным тройничном сенсорном ядре, наблюдается регулирующий эффект неспецифической для данной структуры дифференциации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Электрофизиологические исследования в стволовом реле слухового анализатора — дорсальном кохлеарном ядре — под α -хлоралозным наркозом выявили два основных взаимодействия. При использовании в качестве кондиционирующего стимула сверхпорогового раздражения тройничного нерва выявлены два вида межанализаторного взаимодействия. Первый из них заключается в уменьшении амплитуды всех компонентов вызванного ответа в ДКЯ. Он наиболее выражен при межстимульных интервалах 30—50 мс. Этот вид взаимодействия полностью исчезает или существенно

по уменьшается после обездвижения животного d-тубокурарином. По-видимому, этот вид взаимодействия связан с участием периферического механизма уменьшения периферического входа к данному образованию за счет сокращения мышц среднего уха. Известно, что эти мышцы иннервируются двигательными веточками лицевого и тройничного нервов, нейроны которых получают афференты от тригеминальной системы [Clarke, Bowsler, 1962], поэтому раздражение вибрисной веточки II ветви тройничного нерва приводит к сокращению этих мышц и уменьшению потенциалов в ДКЯ. Блокирование же нервно-мышечного механизма передачи на эти мышцы полностью ликвидирует проявление данного вида взаимодействия.

Ко второму типу межканализаторного взаимодействия мы относим эффект изолированного угнетения III компонента вызванного потенциала в ДКЯ крысы, находящийся под α -хлоралозным наркозом при длительных межстимульных интервалах (от 60 до 100 мс). Второй вид взаимодействия сохраняется и после обездвижения животного тубокурарином, причем в этих условиях он проявляется и на коротких межстимульных интервалах (10—50 мс). Изолированное уменьшение амплитуды III позднего компонента слухового ВП в ДКЯ без каких-либо признаков изменения амплитуды первых двух компонентов свидетельствует о том, что в данном виде взаимодействия не принимают участия периферические механизмы, регулирующие величину сенсорного потока к данному образованию, как-то: сокращение мышц среднего уха и тормозные влияния на уровне улитки за счет активации оливо-кохлеарного пучка. Таким образом, данный процесс может быть связан только с центральными влияниями к данному образованию.

Подобные центральные влияния в ДКЯ показаны в целом ряде морфологических и электрофизиологических работ [Rasmussen, 1960, 1964], [Desmedt, 1960, 1975] со стороны вышележащих слуховых центров. Связи между каудальным тригеминальным ядром и медиальным коленчатым телом [Nauta, Kuypers, 1958], а также ассоциативные связи между сомато-сенсорной и слуховой областями коры [Kawamura, 1973] представляют собой возможные пути перехода тригеминального афферентного потока к вышележащим слуховым центрам. По-видимому, под действием импульсации от тройничного нерва происходит изменение активности этих центров, которые осуществляют контроль деятельности кохлеарных ядер, проявляющийся в угнетении III компонента слуховых ВП и суммарной импульсной активности нейронов. В свою очередь, наличие прямых связей от слуховых областей коры ко всем отделам тригеминального комплекса ядер, обнаруженных в морфологических исследованиях [Сотниченко, 1977; Forbes, Moskowitz, 1974; Brodal, Szabo, Torvik, 1956], является морфологическим субстратом тормозного эффекта слуховых влияний на проведение позицитивных возбуждений в первом реле сомато-сенсорного анализатора. Кроме такого взаимовлияния первых реле слухового и сомато-сенсорного анализаторов, опосредуемого вышележащими

отделами этих анализаторов, функциональная связь их, видимо, осуществляется и через ретикулярную формацию, и через другие межаппаратные структуры стволово-подкоркового и коркового уровней мозга. Для дифференциального анализа роли возможных кандидатов в посредники тормозных взаимовлияний слуховых и позицевтивных возбуждений требуются дальнейшие эксперименты с привлечением нейрохирургических и фармакологических методов.

РОЛЬ МОТОРНОГО КОМПОНЕНТА ПРИ НЕЙРОНАЛЬНОЙ ИНТЕГРАЦИИ АУДИОВИЗУАЛЬНОГО РЕФЛЕКСА НАЦЕЛИВАНИЯ

Каждое изменение внешней среды независимо от типа раздражения вызывает у животных и человека определенную поведенческую реакцию. И. П. Павлов [Pawlow, 1953] ввел понятие рефлекса «что такое», или ориентировочного рефлекса, в связи с реакцией животного на новое раздражение. С тех пор были исследованы различные компоненты (моторные, сосудистые, сердечные, психогальванические и энцефалографические) этого рефлекса. С целью ясного различия аспекта гностического восприятия от эмоциональных и висцеромоторных компонентов этой комплексной поведенческой реакции Ю. Конорский [Konorsky, 1967] ввел понятие рефлекса нацеливания. Он понимал под рефлексом нацеливания моторную реакцию, разрешающую животному наиболее оптимальное восприятие данного стимула. В эту реакцию входит настройка определенного периферического рецептора на источник раздражения и сенсебилизация центральных нейрональных структур данного сенсорного канала. В нашей работе рефлекс нацеливания рассматривается как реакция животного на звуковой стимул, разрешающая животному фокусировать глазами источник звука [Santibanez, 1976]. При этом происходит интеграция трех анализаторных функций: локализация звука, визуальная фокусировка и сопутствующие поструральные реакции. Соответственно мы используем аудио-визуальный рефлекс нацеливания в качестве экспериментальной модели, лежащей в основе любой адаптивной поведенческой реакции, позволяющей исследовать некоторые аспекты интегративной деятельности мозга.

В первую очередь нас интересовала динамика моторных эффекторных компонентов в условиях безусловного и инструментального рефлексов нацеливания.

Для этой цели пяти кошкам были имплантированы хронические электроды для регистрации электроокулограммы (ЭОГ) и электромиограммы (ЭМГ) мышц, контролирующей движение головы и ушных раковин. Животным подавались звуковые раздражения через громкоговорители, расположенные в 4 углах клетки (рис. 10). В начале опытов регистрировались моторные компоненты безуслов-

ного рефлекса нацеливания. При угасании безусловного рефлекса мы переходили к подкреплению рефлекса пищей. При правильной фокусировке глазами источника звука животному подавался кусочек мяса при помощи карусели, таким образом вырабатывался инструментальный рефлекс нацеливания.

При этом были получены следующие результаты.

1. Безусловный и условный рефлексы нацеливания всегда начинались с ушного компонента: движения глаз и головы достоверно следовали с опозданием (рис. 11).

2. ЭМГ мышц ушной раковины, находящейся инсидерально к источнику звука, имела наиболее короткий латентный период и являлась наиболее стабильной.

3. Ушной компонент оказался наиболее стабильным в отношении к угасанию без подкрепления (рис. 12, 13).

Эти результаты указывают на то, что ушной компонент играет важную роль в интеграции комплексной реакции. Возможно, что реакция мышц ушной раковины, будучи частью процесса локализации звука, является одним из сигналов для ведения глаз в направлении источника звука.

С целью выяснения этого вопроса мы провели серию экспериментов с уни- и билатеральной денервацией ушных мышц и исследовали влияние денервации на аудио-визуальный рефлекс нацеливания.

Эксперименты были проведены на 16 кошках — контрольная группа состояла из 11 животных, у 5 кошек денервировались мыш-

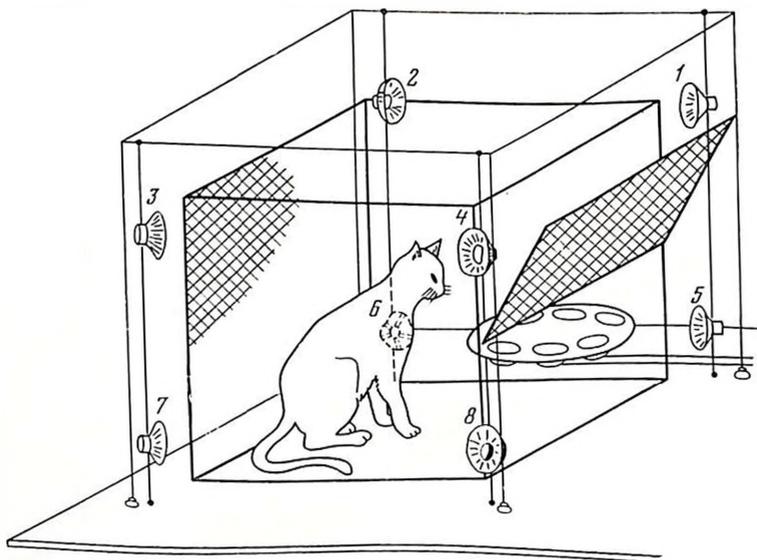


Рис. 10. Клетка для выработки условного инструментального аудиовизуального рефлекса нацеливания
1—8 — громкоговорители

цы ушной раковины сперва с одной, а затем со второй стороны. Операция проводилась под пентобарбиталовым наркозом. Лицевой нерв выделялся вплоть до его ответвления к ушным мышцам. Ветви, идущие к ушным мышцам, пересекались (рис. 14). Для контроля полной денервации электрически раздражался лицевой нерв и наблюдалось отсутствие ответа мышц ушной раковины.

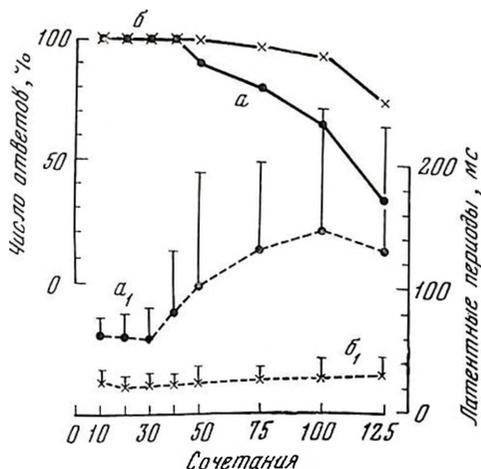
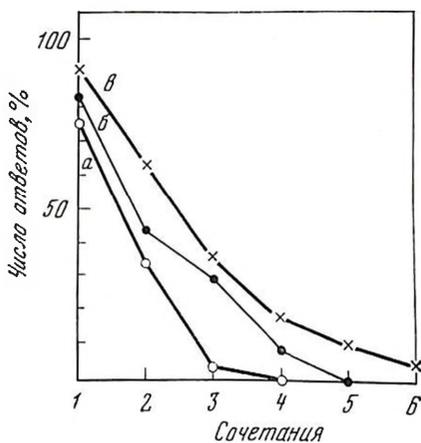
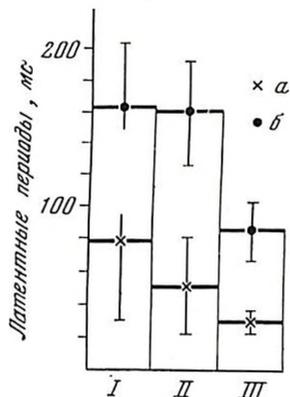
Проводилась выработка инструментального рефлекса нацеливания у обеих групп по уже описанной методике.

Акустический сигнал, подаваемый через громкоговорители, расположенные в углах клетки (2 спереди и 2 сзади от животного), имел следующие параметры: 1600 Гц, 500 мс и 75 дБ. В течение опыта подавалось 16 стимулов, серия состояла из 25 опытов. Эти эксперименты дали следующие результаты. На рис. 15 показана выработка рефлекса нацеливания у контрольной группы и у односторонне оперированной группы кошек. Процесс обучения локализации звука с неоперированной стороны проходил у контрольной и денервированной группы вначале без достоверных различий (уровень значимости $\alpha=5\%$, U -тест), однако оперированные жи-

Рис. 11. Латентные периоды движений ушей (*a*), глаз и головы (*б*) в безусловном рефлексе нацеливания (*I*), в начале (*II*) и в конце выработки (*III*) условного рефлекса

Рис. 12. Торможение шейного (*a*), глазного (*б*) и ушного компонента (*в*) безусловного рефлекса нацеливания

Рис. 13. Угасание глазных (*a*) и ушных (*б*) компонентов и изменения их латентных периодов (a_1 , $б_1$), при инструментальном рефлексе нацеливания без подкрепления



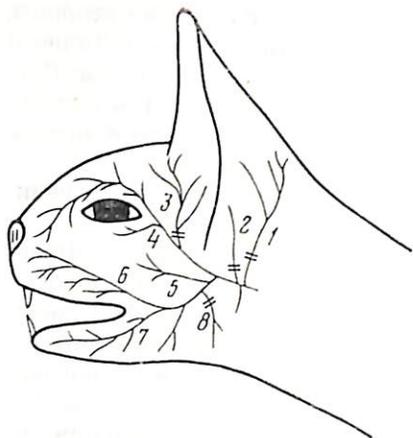


Рис. 14. Ветви лицевого нерва кошки

1 — заднеушная ветвь; 2 — идущая к внутреннему уху; 3 — височная; 4 — скуловая; 5 — ветвь к щечной мышце; 6 — верхняя щечная; 7 — нижняя щечная; 8 — ветвь, опускающаяся ушную раковину; двойные черточки — места пере-сечения

животные не достигают критерия обучения (80% правильных ответов) в течение 25 опытов. Последнее обусловлено тем, что у денервированных животных затруднена локализация задних громкоговорителей и со здоровой стороны. Локализация источника звука с оперированной стороны показывает явное различие, денервированная группа в течение всего процесса выработки рефлекса достигает лишь 50% правильных ответов. Этот низкий уровень обусловлен прежде всего ухудшением способности локализации задних источников звука.

Несмотря на индивидуальные колебания, обусловленные различным уровнем внимания, стратегий локализации и способностью к обучению (рис. 16), все животные показывают одинаковые соотношения локализации разных источников звука.

На рис. 16 представлено влияние уни- и билатеральной денервации на локализацию передних и задних источников звука. Все односторонне оперированные животные лучше локализуют стимулы, идущие со здоровой стороны, и также лучше локализуют передние, чем задние, источники звука. Описанные различия сравнимых пар «нормальная — денервированная сторона», «передние — задние громкоговорители» статистически достоверны ($\alpha=5\%$).

После денервации второй ушной раковины наблюдалось дальнейшее ухудшение рефлекса нацеливания, уменьшение способности локализации как задних, так и передних источников звука, причем число правильных ответов оставалось выше со стороны второй операции.

Интересно сравнить стратегию локализации нормальных, односторонне и двусторонне оперированных животных. Контрольные животные отвечают на стимул движением обеих ушных раковин. На ипсилатеральный стимул наблюдаются более интенсивные от-веты, латентный период реакции более короткий, а само движение ушной раковины более длительно [Sanlibanez, Siegmund, 1977]. У односторонне денервированных кошек интактное ухо более активно отвечает на ипси- и контралатеральные стимулы. Особенно

Рис. 15. Сравнение процесса выработки рефлекса между контрольной группой (а) и односторонне денервированной группой на стимулы со здоровой (б) и с оперированной стороны (в)

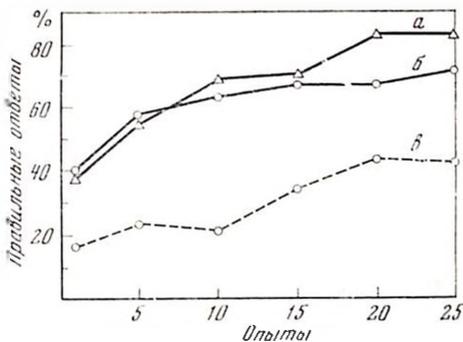
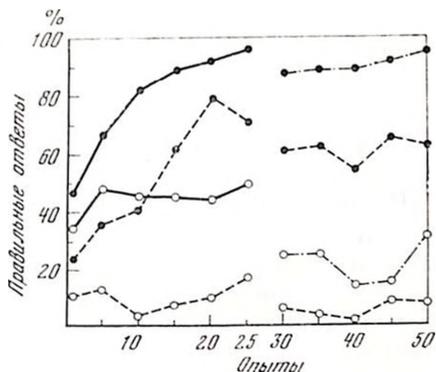


Рис. 16. Влияние односторонней (опыты 1—25) и двусторонней денервации (опыты 26—50) на локализацию звуков разных источников

— нормальная сторона, — денервированная сторона в первую очередь; — денервированная сторона во вторую очередь; ● — передние источники; ○ — задние источники



звуки, идущие от задних источников, вызывают сильные крутящиеся движения ушных раковин.

После двусторонней денервации животные меняют стратегию локализации. Они пытаются локализовать источник звука при помощи движения головы и тела. Эти движения особенно интенсивны при даче раздражения через задние громкоговорители. Однако эти компенсаторные движения, очевидно, не могут полностью компенсировать дефицит информации, вызванный денервацией ушной раковины.

Остановимся еще раз на основных результатах. Денервация мышц ушной раковины вызывает ухудшение способности локализации источников звука, расположенных с оперированной стороны и заднего источника со здоровой стороны. Дополнительная денервация второго уха ведет к дальнейшему ухудшению способности локализации, однако источник звука со стороны, оперированной во вторую очередь, локализуется относительно лучше. Стратегия поведения при этом различна у нормальных, односторонне и двусторонне оперированных животных. В течение 6 месяцев — 2 лет у денервированных кошек не наблюдалось компенсаторных движений ушных раковин.

Роль ушных раковин при локализации источника звука дискутируется рядом авторов [Jeffers, 1975; Schwarzkopf, 1962; Shaw, 1974], но имеется лишь небольшое число экспериментальных ра-

бот, посвященных этой проблеме [Fisher, Freedman, 1968; Grinnell, Schnitzler, 1977; Schnider, Möhres, 1960]. Мышечная система ушей играет большую роль при локализации ультразвука у летучих мышей [Schneider, Möhres, 1960]. Интересно отметить, что значение ушных мышц меняется в течение филогенеза. У высоко развитых позвоночных наблюдается постепенная редукция ушных мышц и одновременное уменьшение подвижности ушных раковин [Baum, Kirsten, 1904].

Результаты наших опытов говорят за то, что эффект денервации нельзя объяснить только лишь модификацией акустической информации, как это делается У. Неффом [Neff, 1977]. Движение ушных раковин и их сопоставление с источником звука, несомненно, являются частью интегративного процесса, лежащего в основе рефлекса нацеливания. Локализация задних источников в сравнении с передними более сложная, она более зависима от координационной работы обеих полушарий (Brunk), более сильно нарушается при разрушении акустической зоны коры головного мозга [Schmauss et al.] и, как видно, более страдает после денервации ушных раковин.

В общем, можно себе представить следующую динамику аудиовизуального рефлекса нацеливания: акустическая информация вызывает движение ушных раковин, обратная связь этого движения несет информацию о примерном направлении источника звука и вызывает в свою очередь движение глаз и головы в этом направлении. Если движением глаз и головы не достигается визуальная фиксация источника, то обратная связь от мышц шеи и нового положения ушных раковин приводит к изменению положения всего тела, пока источник звука не попадет в поле зрения. Этот последний этап заканчивается фиксацией источника звука глазами. Имеется ряд данных, подтверждающих, что проприоцептивная обратная связь от мышц шеи модулирует пространственное восприятие звука [Алексеев, Каменкович, 1977]. В каких нейронных структурах происходит конвергенция визуальной, акустической, проприоцептивной или тактильной афферентации? В последнее время местом такой интеграции для локализации источников звука, лежащих в поле зрения, считается переднее двухолмие. Было найдено, что нейроны нижних слоев переднего двухолмия играют специфическую роль при перцепции движущихся объектов. Прямое электрическое раздражение переднего двухолмия вызывает поведенческую реакцию, похожую на ориентировочный рефлекс, особенно отчетливо движение ушных раковин [Schaefer, 1970]. Кроме того, здесь наблюдается конвергенция зрительной информации от движущихся объектов, акустической информации, исходящей от источников, лежащих в поле зрения и сомато-сенсорных зон тела, топографическое расположение которых соответствует полю зрения.

Эти конвергенции могут помочь нам понять интеграцию рефлекса нацеливания по отношению к источникам звука, находящимся в поле зрения, однако они недостаточны для понятия процесса

локализации источников, лежащих вне поля зрения, в наших опытах находящихся в задних углах клетки. Необходимы и нами запланированы дальнейшие исследования для выяснения этого вопроса.

САККАДИЧЕСКИЕ ДВИЖЕНИЯ ГЛАЗ И НЕКОТОРЫЕ ФЕНОМЕНЫ ОЩУЩЕНИЯ *

Саккадические глазные движения [Mitrani, 1973] играют важную роль в отборе зрительной информации, которая далее перерабатывается мозгом в течение процессов ощущения и осознания. Данная работа описывает результаты ряда опытов, в которых анализировались различные аспекты связи между саккадическими движениями глаза человека (измеренными с помощью фотоэлектрического устройства обнаружения глазных движений, смонтированного на очковой оправе) и некоторыми феноменами зрительного ощущения и осознания, проявляющиеся в специфических условиях стимуляции (см. ниже).

САККАДИЧЕСКОЕ ПОДАВЛЕНИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО ОЩУЩЕНИЯ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНОЙ СТРУКТУРЫ ФОНА

Саккадическое подавление [Latour, 1962; Jarbus, 1965] представляет собой торможение зрительного ощущения в течение саккадического движения глаза. Была проанализирована роль свойств структурированного фона, который передвигался по сетчатке во время саккад [Mitrani et al., 1975a, b].

Испытуемые сидели перед круглым матированным экраном, причем голова фиксировалась стержнями. Усиленный электрический сигнал с системы обнаружения горизонтального движения глаз через 5 мс после начала саккады, включал на 1 мс световую вспышку, дававшую на экране круглое световое пятно диаметром 20'. Порог для тестового стимула измерялся с помощью обычной психофизической процедуры. Этот тестовый стимул появлялся в середине между двумя фиксационными точками, отстоящими на 12°. Они определяли начало и конец саккады, которую испытуемый должен был произвести слева направо по команде экспериментатора. Фон делался либо структурированным, либо однородным с помощью проектора слайдов. На каждом слайде была горизонтальная темная полоска, так что изображение на экране пересекалось тускло освещенной полосой 2,5° шириной (кроме опыта № 1.4), перекрывающей фиксационные точки и место предъявления стимула.

* Статья является результатом международного сотрудничества по программе «Интермозг».

1. Семантический фон (репродукции картин известных художников с яркостью, выравненной с помощью серых фильтров, влияющей на распределение внимания по экрану и другие психологические факторы) не вызывал своим содержанием никаких специфических изменений саккадического подавления, измеренного по критерию порога тестового стимула.

2. Фон, составленный из стегерированных ЭВМ картинок [Božkov, Radil-Weiss, 1971], построенных из равного числа случайно распределенных белых и черных квадратов со стороной 5', приводил к увеличению порога пропорционально зерну картинки (рис. 17). В сравнении с однородным фоном структура с более мелким зерном (энтропия 1, 0), характеризующаяся

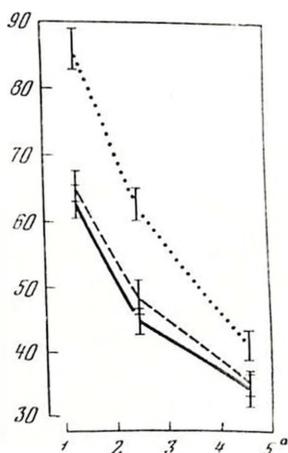
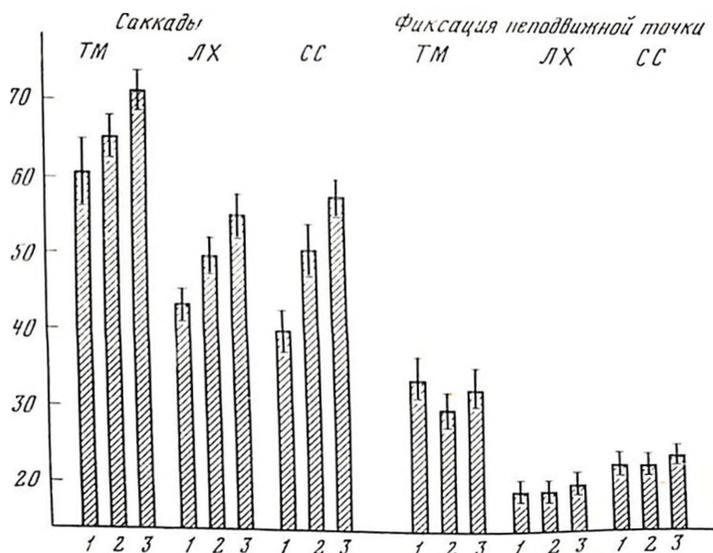


Рис. 17. Психофизический порог (в относительных единицах) на зрительные стимулы у трех испытуемых (ТМ, LX и СС) во время горизонтального саккадического движения глаз и фиксации неподвижной точки в трех условиях

1 — равномерный неструктурированный фон; 2 — фон с грубым; 3 — с мелким зерном. Остальные пояснения см. в тексте

Рис. 18. Зависимость психофизического порога (ордината в относительных единицах) на зрительные стимулы во время горизонтального саккадического движения глаз (у трех испытуемых) от ширины горизонтальной темной полосы, через которую проходит линия зрения

большим числом контрастных границ на единицу площади, больше повышала порог (т. е. увеличивала выраженность саккадического подавления) по сравнению с более грубым зрением (энтрония 0,4).

3. Фон, составленный из вертикальных решеток с шириной полос $6,9^\circ$, $3,7^\circ$, $2,6^\circ$ и $1,7^\circ$ влиял на порог во время произвольной саккады подобным образом. Чем выше пространственная частота — число границ, тем больше подавление.

4. Повышение порога в опытах 2 и 3 происходило, несмотря на то, что фон и тестовый стимул были разделены как сверху, так и снизу от теста темной полосой с шириной больше 1° (см. выше). Поэтому, чтобы установить пределы тормозного эффекта, создаваемого движущимися по сетчатке контурами, мы меняли ширину горизонтальной темной полосы ($1,3^\circ$, $2,5^\circ$ и $4,6^\circ$). Фоном в этих опытах служила вертикальная черно-белая решетка с шириной полос $2,6^\circ$. Оказалось, что чем шире темная горизонтальная полоса на экране, тем ниже порог, т. е. тормозное взаимодействие (возможно, один из видов латерального торможения) уменьшается с расстоянием (рис. 18).

Опыты показали, что психологическая установка испытуемого не относится к числу существенных причин саккадического подавления. В то же время контуры рисунка, пересекающие рецепторы сетчатки, являются одним из существенных источников саккадического подавления, причем их действие объединяется относительно далекодействующим латеральным торможением.

УСРЕДНЕННЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ ПРИ ДВИЖЕНИИ ИЗОБРАЖЕНИЙ ПО СЕТЧАТКЕ

Саккадическое подавление развивается в обоих возможных случаях движения изображения по сетчатке: движущийся глаз при неподвижном стимуле и неподвижный глаз при движущемся стимуле. Цель наших опытов заключалась в том, чтобы проанализировать, отличаются ли в каждом из этих случаев усредненные вызванные потенциалы ВП коры, отражающие до известной степени нервные процессы, лежащие в основе ощущения [Radil-Weiss et al., 1977].

Испытуемые сидели в затемненной звукозаглушенной экранированной камере, фиксируя взглядом центр экрана, на который проецировались либо вертикальные полосы, либо неструктурированное поле равной яркости (размер каждого изображения составлял $9 \times 7^\circ$). Использовались три различные процедуры стимуляции: а) стимулы предъявлялись (всегда на 20 мс) в течение произвольного горизонтального саккадического движения всегда в середине между двумя фиксационными точками, отстоящими друг от друга на 10° . Выходной сигнал системы регистрации движения глаз открывал затвор (рис. 19, I); б) глаз фиксировал центр экрана, а стимул двигался по нему в течение 20 мс (скорость движения, осуществляемого с помощью вращаю-

щегося зеркала, была у каждого испытуемого близкой к предварительно измеренной скорости саккады — рис. 20); в) ни глаз, ни стимул не двигались. Во всех случаях с помощью ЭВМ с фиксированной программой усреднялось 64 отдельных вызванных потенциала.

Сравнение усредненных ВП, вызванных стимулом из вертикальных полос в условиях движущегося глаза — остановленного изображения и неподвижного глаза — движущегося изображения показало, что их форма всегда различна, хотя субъективное ощущение (неизмеренное количественно) в этих случаях сколько-нибудь значительно не различалось (в обоих случаях испы-

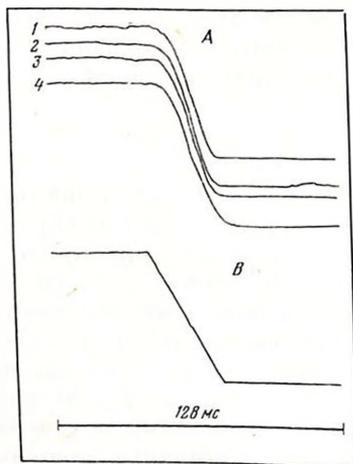
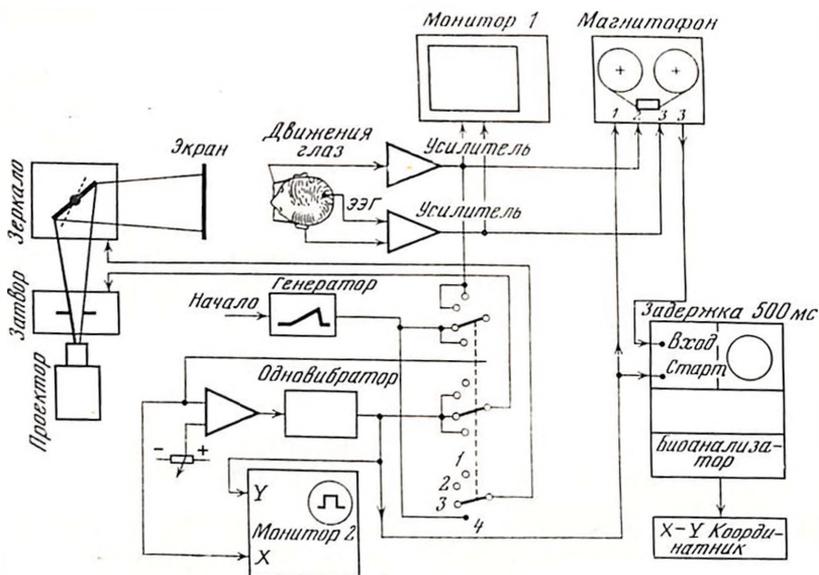


Рис. 19. Блок-схема электронного устройства, использованного для стимуляции во время саккадического движения глаз с помощью неподвижного изображения или в условиях фиксации при неподвижном глазе и движущемся стимуле (так же как в условиях неподвижного глаза и стимула)

1 — движения глаз; 2 — движение глаз+затвор; 3 — затвор; 4 — зеркало+затвор. Остальные пояснения см. в тексте

Рис. 20. Записи индивидуальных саккадических движений (А) и временного хода электрического сигнала, управляющего движением зеркала в индивидуальном случае (В)

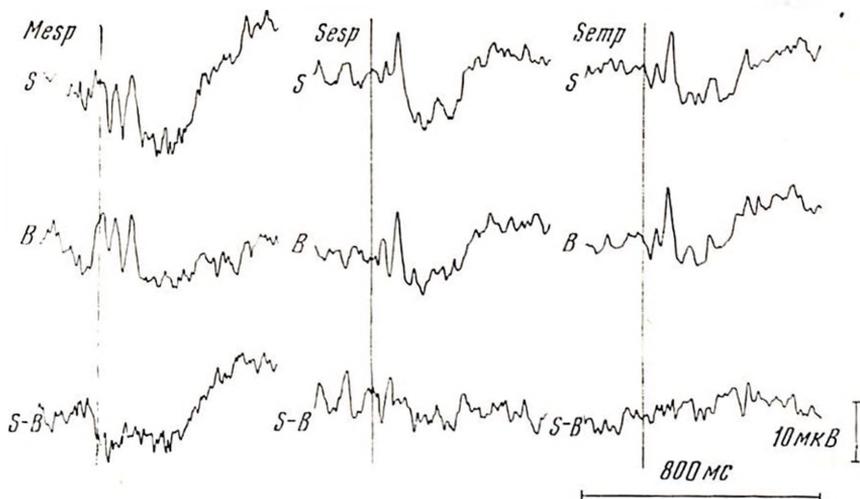


Рис. 21. Усредненные вызванные потенциалы у одного и того же испытуемого в трех различных ситуациях

MESP — движущийся глаз (неподвижное изображение); SESP — неподвижный глаз (неподвижное изображение); SEMP — неподвижный глаз (движущееся изображение); S — вертикальные полосы; B — неструктурированный фон равной яркости; S-B — арифметическое вычитание S и B, показывающее их различие

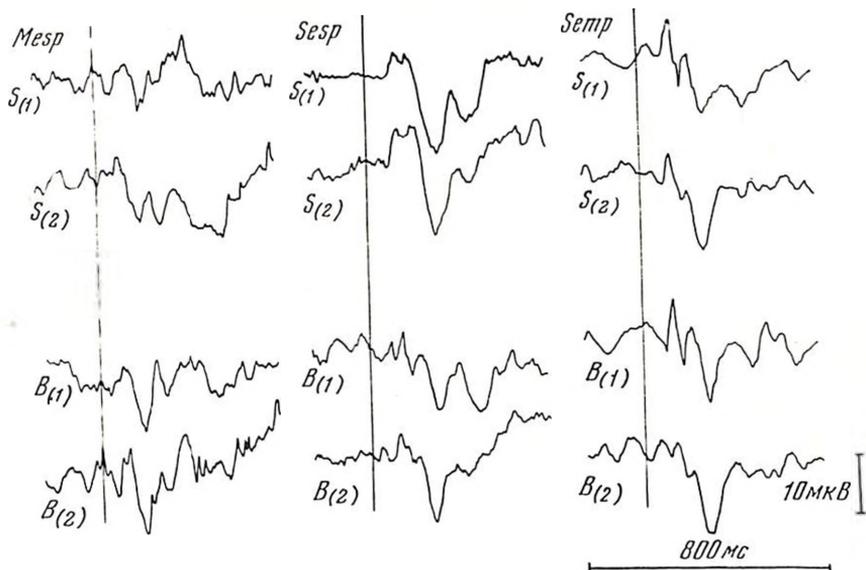


Рис. 22. Усредненные вызванные потенциалы, дважды зарегистрированные у одного испытуемого и в двух разных опытах (1, 2)

Обозначения те же, что на рис. 21

туемый видел лишь неоформленное размытое поле, движущееся горизонтально). В общем, усредненные ВП в обоих случаях были более сходными, если глаз не двигался (неподвижный глаз — движущееся изображение и неподвижный глаз — неподвижное изображение) по сравнению со случаем с движущимся глазом при неподвижном изображении (рис. 21, 22). Этот эффект наблюдался, несмотря на различное субъективное ощущение (неподвижные полосы такими и выделялись, а движущиеся — размазывались). Эти данные свидетельствуют о важной роли первых процессов, связанных с глазами движениями, для зрительного восприятия, а также говорят о существенном вкладе движений глаз в генерацию ВП определенной формы.

САККАДИЧЕСКИЕ ГЛАЗНЫЕ ДВИЖЕНИЯ ПО СТЕРЕОГРАММЕ ИЗ СЛУЧАЙНЫХ ТОЧЕК

Стереоскопическое ощущение требует информации от двух глаз и формируется на высших уровнях зрительной системы. Мы задались вопросом, включаются ли результаты такой переработки сигналов в программирование мозгом произвольного саккадического движения [Dimitrov et al., 1976].

Голова испытуемого жестко фиксировалась, а горизонтальные саккадические движения глаз регистрировались описанным способом. Он видел металлизированный экран через два поляридных фильтра. Две стереограммы, составленные из случайных точек [Julesz, 1964], проецировались на экран через два других поляридных фильтра двумя проекторами слайдов. Соответствующая установка четырех поляридных фильтров позволяла нам предъявлять разные стереограммы отдельно правому и левому глазу. Взаимное расстояние двух стереограмм на экране определяло угол конвергенции глаз, необходимый для возникновения субъективного ощущения стереоскопической фигуры (треугольной формы) в рисунке случайных точек. Использовались четыре угла конвергенции ($11,8^\circ$, $9,0^\circ$, $6,4^\circ$, $2,8^\circ$). Задачей испытуемого было фиксировать взглядом левый край основания стереоскопического треугольника, а затем двигать глаз к его правому краю по команде экспериментатора.

Измерения кинематических характеристик произвольных горизонтальных саккад показали, что они равны (рис. 23) независимо от величины конвергенции, которая влияет на субъективно воспринимаемый размер треугольного стереоскопического изображения (наблюдалось значимое его укорочение при увеличении угла конвергенции) (рис. 24).

Эти данные показывают, что система, оценивающая угловое расстояние между разными точками поля зрения, независима от системы, ответственной за процессы ощущения и осознания более сложных признаков зрительного образа (таких, как видимый размер).

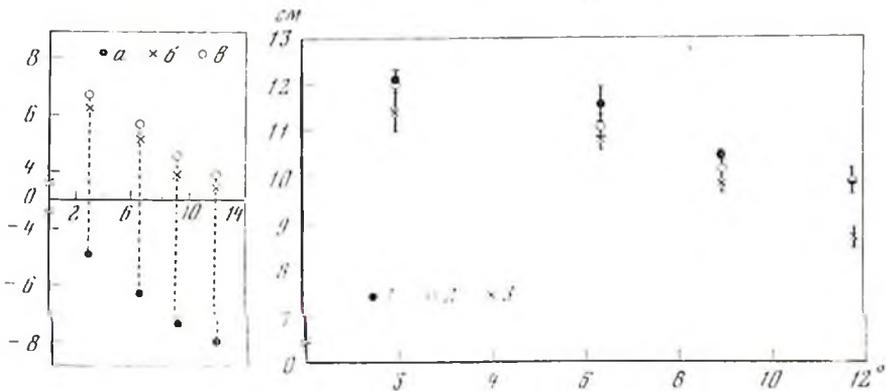


Рис. 23. Зависимость положения горизонтально двигающегося глаза (по ординате в градусах по отношению к направлению «прямо вперед») от угла конвергенции двух глаз (абсцисса)

a — начальное положение глаз; *b* — их положение после первой саккады; *c* — конечное положение после корректирующей саккады; вертикальными точечными линиями представлены амплитуды движений

Рис. 24. Оценка (см) длины основания стереоскопического треугольника из случайных точек, полученная у трех испытуемых (1—3)

При различных углах конвергенции

Три группы опытов продемонстрировали подтверждение того, что саккадические движения глаз представляют собой интегральную часть процессов зрительного ощущения и восприятия.

РОЛЬ МЕДИАЛЬНЫХ ЯДЕР ТАЛАМУСА В ПОВЕДЕНИИ

Согласно теории функциональной системы П. К. Анохина [Анохин, 1968], узловым (предпусковым) моментом целенаправленного поведения является стадия афферентного синтеза, когда каждый стимул, поступающий в центральную нервную систему, «вступает в тонкие взаимодействия с другими афферентными возбуждениями, имеющими другой функциональный смысл». Это является постоянным процессом и поэтому данные «взаимодействия обогащаются новыми афферентными раздражениями, активно подбираемыми» с помощью специальных нервных механизмов [Анохин, 1968]. Существенная роль в активном подборе принадлежит деятельности неспецифических структур мозга. Об этом свидетельствуют данные Д. Линдсли [Lindsley, 1950, 1970], которые показывают, что активация ретикулярной формации мозгового ствола обеспечивает длительные и генерализо-

важные изменения уровня бодрствования, в результате чего кортикальные процессы протекают с большей остротой различения внешних раздражений. Однако наиболее важные функции, обеспечивающие «активный подбор» раздражителей, принадлежат системе медиальных ядер зрительного бугра (МЯ) и фронтально-базальным отделам неокортекса [Alexander, Fuster, 1973; Fuster et al., 1973; Lindsley, 1950, 1970; Skinner, Lindsley, 1967]. Эти структуры обеспечивают кратковременные и градуальные сдвиги наиболее тонкой формы бодрствования — внимания, обостряя и направляя его фокус с одного раздражителя (объекта) на другой.

Поскольку «основной чертой афферентного синтеза является сопоставление и интеграция отдаленных друг от друга процессов коры» [Анохин, 1968], в данной проблеме ощущается наиболее острый дефицит сведений по участию различных кортикальных территорий в обеспечении «активного подбора» раздражений. Здесь особенно важным вопросом является определение роли и возможного участия в обеспечении данного рода деятельности тех структур мозга, которые наиболее тесно связаны с обеспечением таких функций, как память и мотивационное возбуждение.

МЕТОДИКА

Опыты проводились на кошках. Для получения влияния раздражения и разрушения МЯ предварительно стереотаксически в головной мозг вводились электроды по координатам атласа Джаспера и Аймон Марсана [Jasper, Ajmon-Marsan, 1954]. Разрушение МЯ проводилось с помощью электрокоагуляции ориентировочного рефлекса. Для изучения ОР применялись различные звуковые раздражения. Для регистрации ЭКГ дыхания и ЭЭГ использовался электроэнцефалограф типа ЕЕС-8.ИИ, ЕЕГ. Регистрацию импульсной активности нейронов МЯ проводили стеклянными пирексными микроинъекторами с диаметром кончика около 1 мкм, заполненные 2,5 М раствором КСl. Раздражение различных структур коры головного мозга производилось прямоугольным толчком электрического тока от стимулятора ЭСУ-1. Детали методики приведены ранее [Казаков и др., 1977].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На первом этапе работы исследовались эффекты раздражения и разрушения МЯ (медиодорсальное ядро, интраламинарная группа и парафасцикулярный комплекс), а также перерыва их связей с кортикальными структурами.

Было установлено, что раздражения МЯ, как и в работах других авторов [Лишак, Андьян, 1974; Шумилова, 1972; Anguan et al., 1967; Hunter, Jasper, 1949], вызывают наряду с десинхронизацией в коре головного мозга характерные и определенные

компоненты ОР, в той или иной степени связанные с вниманием — настораживание (реакция «замирания» и пр.). Такие эффекты наблюдаются при высокочастотном раздражении МЯ (100 в 1 с, 0,3 мс). При низкочастотном раздражении (6—10 в 1 с, 0,3 мс) чаще всего возникает синхронизация в коре и поведенческое спокойствие. Характерно, что отдельные точки МЯ при высокочастотном раздражении продуцируют реакцию типа целостного ОР.

Использование натуральных стимулов вызывало ОР, который сопровождался десинхронизацией кортикальной области и при повторении угасал (рис. 25, А). Характерно, что вегетативные компоненты угасают быстрее (к 15—20-му стимулу при частом повторении), чем электроэнцефалографический (см. рис. 25, А, Б). Причем наиболее длительное сохранение электроэнцефалографического компонента ОР наблюдалось при отведении от МЯ. Угасший в результате повторения ОР легко восстанавливался высокочастотным раздражением МЯ.

Весьма существенные данные наблюдались при разрушении МЯ. Это воздействие вызывало у животных гиппоактивность, снижение «интереса» к окружающему, но структура ОР существенно не менялась, удлинялся лишь период его угашения. Если разрушение МЯ производилось после того, как ОР на данный раздражитель угас, то происходило его восстановление и значительно удлинялся период его угашения (рис. 26). В контрольных опытах двустороннее разрушение гиппокампа также вызывало восстановление угашенного ОР, но полностью предотвращало его последующее угашение, что согласуется с работами других авторов [Виноградова, 1975].

Приведенные данные позволяют предполагать, что МЯ являются частью системы, обеспечивающей мозгу «отбор» новых раздражителей и сохранение на необходимое время внимания к данным раздражителям. В такую систему, по-видимому, могут быть включены и некоторые кортикальные структуры (кроме упомянувшегося гиппокампа), так как разрушение связей МЯ с (ОФК) и (БВК) с помощью повреждения медиального пучка переднего мозга и нижней ножки таламуса, как было показано в наших опытах и работах других авторов [Lindsley, 1970; Skinner, Lindsley, 1967, 1968], расстраивает нормальный ход ОР. При этом внимание животного было направлено на раздражитель только в течение короткого времени: оно оставалось обостренным к каждому, даже часто повторяющемуся раздражителю.

На втором этапе работы выяснялась возможность влияний из разных образований мозга (нео-, архи-, палеокортикальных) на деятельность нейронов МЯ. В качестве кортикальных структур были избраны ОФК, БВК, поясная и гиппокампальные области. Учитывая, что к МЯ относятся различные в структурном и функциональном отношении группировки, было произведено систематическое исследование следующих структур: медиодор-

A

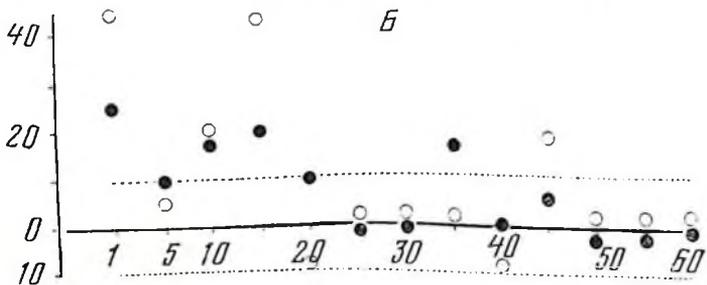
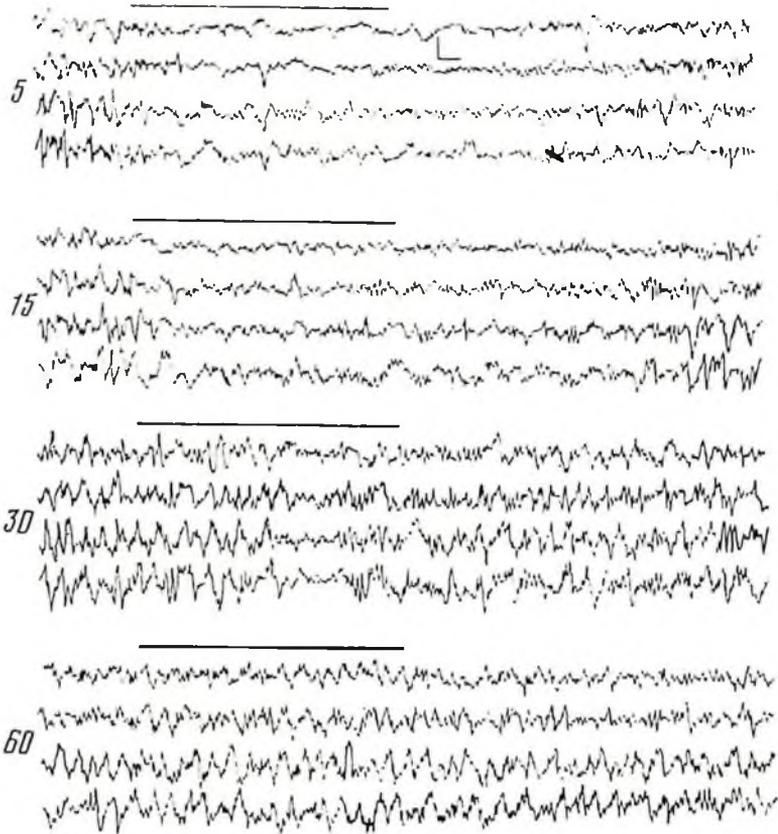


Рис. 25. Угасание компонентов ОР при повторении

A — сверху вниз: отметка звукового раздражения (тон 1000 Гц), ЭЭГ; ОФК; полная левизина, медиальный таламус слева и справа, калибровка 100 мкВ, отметка времени 1 с, цифры — номера раздражений; Б — изменения частоты сердечных сокращений (черные кружки) и дыхания (белые кружки) при повторении раздражений; абсцисса — изменение в процентах к исходной величине частоты дыхания и сердечных сокращений; ордината — порядковый номер раздражения. Пунктирной линией показаны отклонения от исходной величины в пределах 10%

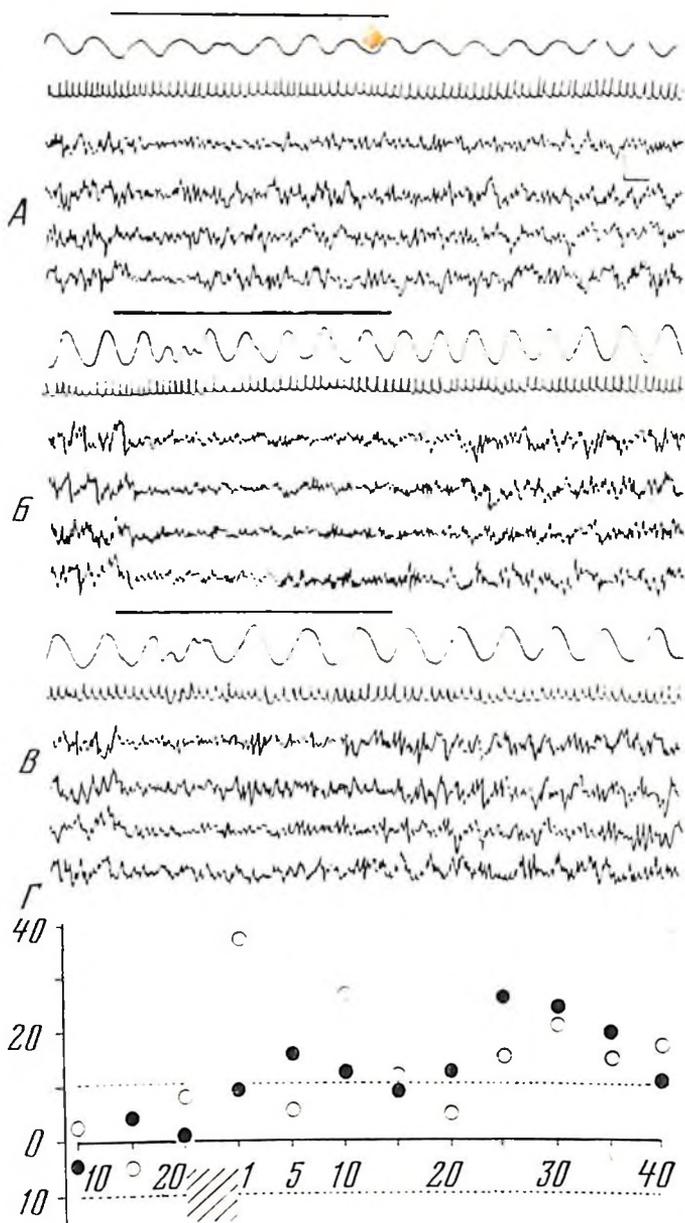


Рис. 26. Динамика компонентов ОР при разрушении медиальных ядер (МЯ) таламуса

А—В — сверху вниз: отметка звукового раздражения (тон 1000 Гц), пневмограмма, ЭКГ, ЭЭГ: ОФК, поясная извилина, медиальный таламус слева и справа. Три фрагмента опыта: до коагуляции МЯ, раздражение № 5 (А) и после их коагуляции, раздражение № 5 (Б) и № 35 (В); Г — изменения частоты сердечных сокращений (черные кружки) и дыхания (белые кружки) в процессе угашения ОР до и после разрушения МЯ. Заштрихованный участок — коагуляция МЯ. Остальные обозначения те же, что на рис. 25

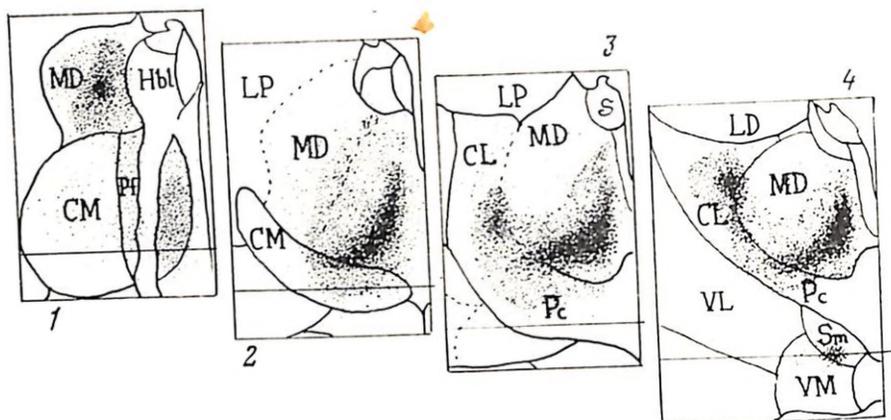


Рис. 27. Конвергенция афферентных сигналов, идущих от различных кортикальных областей и МЯ

1 — Fr=7,0; 2 — Fr=8,0; 3 — Fr=9,0; 4 — Fr=10,0 (по: Jasper, Ajmone-Marsan, 1954). Густыми точками показаны области МЯ с максимальной выраженностью ответов при всех кортикальных раздражениях

сальное ядро (MD), центральное латеральное (CL), парацентральное (Pc), ветромедиальное (VM), субмедиальное (Sm), срединный центр (CM) и парафасцикулярное (PI) ядра. Предварительно для суждения о наиболее активных участках МЯ была проведена серия исследований с помощью регистрации фокальных реакций, что позволяло установить проекции в МЯ различных кортикальных территорий.

С помощью регистрации фокальных реакций была установлена функциональная гетерогенность МЯ, среди которых можно выделить три группы образований (рис. 27). Первая из них представлена мелкоклеточным отделом MD, который имеет теснейшие связи с префронтальной частью ОФК. Эту часть МЯ можно отнести к релейным структурам таламуса (так называемым не-сенсорным переключательным ядрам), через которые осуществляется связь префронтальной коры с другими отделами головного мозга. Вторым образованием является крупноклеточный отдел MD, который, по нашим данным, является узловой конвергентной станцией МЯ, куда сходятся влияния от всех отделов фронтально-базальной части неокортекса, а также поясной и гиппокампулярной областей. Третья группа образований представлена интраламинарными ядрами (включая парафасцикулярный комплекс). Эти ядра не являются столь универсальными интегративными пунктами, как крупноклеточный отдел MD. В каждом из этих ядер наблюдается конвергенция сигналов лишь от отдельных кортикальных структур. Поэтому интраламинарные ядра служат, по-видимому, вспомогательными (а возможно, и специализированными) интегративными пунктами, представляя вместе

с крупноклеточными отделами MD единую конвергентную систему, которая обеспечивает интеграцию сигналов из архипалеокортекса и ОФК и, по-видимому, осуществляет функциональное взаимодействие лимбического мозга и фронто-базальных отделов новой коры.

Следующим этапом исследований явилось изучение особенностей конвергенции афферентных сигналов от фронто-базальных отделов коры головного мозга (ОФК, ББК) на 274 нейронах, а также от фронто-базальных и лимбических кортикальных структур (ОФК, ББК, поясная, гиппокамповая области) на 259 нейронах МЯ. На основе такого исследования мы надеемся получить факты, касающиеся механизмов объединения структур мозга, принимающих возможное участие в обеспечении направленного внимания.

Существенным фактом, раскрывающим этот механизм, являлось то, что большинство нейронов МЯ получает сигналы от двух и более кортикальных структур (рис. 28). Таких нейронов было обнаружено в мелкоклеточном отделе MD 70,8%, в крупноклеточном отделе этого же ядра 78,4%, в интраламинарных

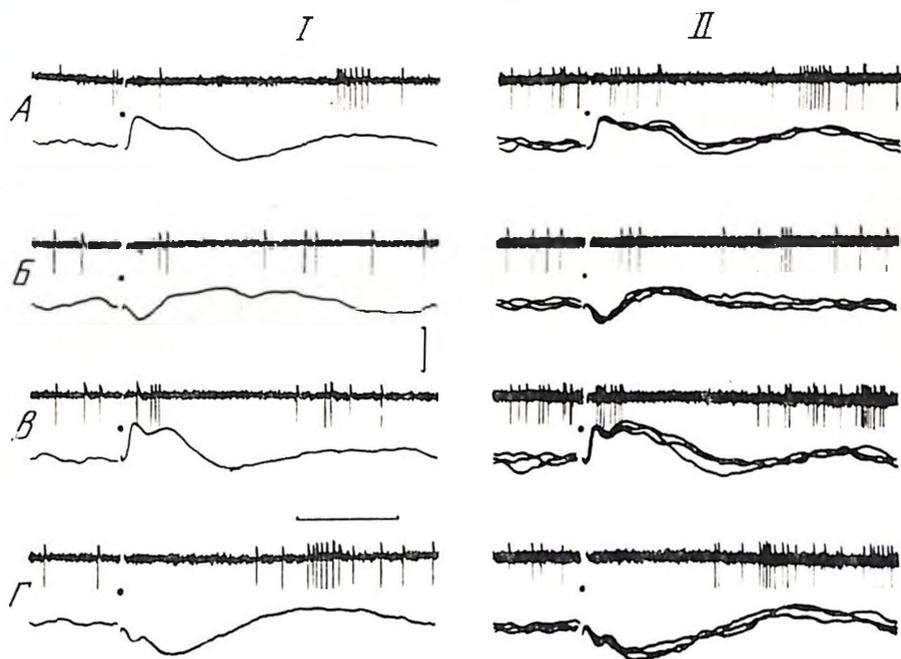


Рис. 28. Реакция нейрона МЯ (медподорсальное ядро, вентромедиальный сегмент) на раздражения различных кортикальных областей

А — стимуляция орбитальной извилины; Б — полюсы височной доли; В — поясной извилины; Г — дорсального гиппокампа. I — при одном; II — при трех пробегах луча; калибровка 300 мкВ (для микроотведения, верхний луч) и 100 мкВ (для макроотведения, нижний луч); отметка времени 100 мс

Таблица 2

Конвергенция сигналов из фронто-базальных отделов коры головного мозга на нейронах медиальной группы ядер таламуса

Нейроны, отвечающие на раздражение	Ядра								
	MD (вентро-медиальный сегмент); n = 32			MD (дорсолатеральный сегмент); n = 80			интраламнарные; n = 102		
	Тип реакции нейрона								
	В	Т	С	В	Т	С	В	Т	С
Одной кортикальной области:									
прореальной	6	2	—	19	2	—	12	4	—
орбитальной	6	2	—	4	—	—	13	4	—
Двух кортикальных областей:									
прореальной + орбитальной	10	1	—	10	2	4	5	—	4
прореальной + БВК	4	—	2	—	1	2	8	1	1
орбитальной + БВК	10	1	—	5	1	1	10	4	3
Трех кортикальных областей	17	5	7	12	4	6	11	3	6

Одной кортикальной области:

 прореальной

 орбитальной

Двух кортикальных областей:

 прореальной + орбитальной

 прореальной + БВК

 орбитальной + БВК

Трех кортикальных областей

Примечание. В — возбудительная, Т — тормозная, С — смешанная реакция.

ядрах 69%. Наиболее часто сигналы конвергировали к одним и тем же нейронам MD от прореальной и орбитальной областей, от орбитальной и базальной височной областей, от орбитальной, базальной височной и поясной областей (табл. 2). В интраламнарных ядрах преобладали нейроны с наличием конвергенции к ним сигналов от орбитальной и базальной височной областей, от орбитальной, поясной и гиппокампальной областей (см. табл. 2, 3).

При анализе характера реакции нейронов и изучения длительности латентного периода было обнаружено, что при кортикальных раздражениях часть нейронов МЯ активировалась антидромно (рис. 29, А—В). Причем особый интерес вызывали 26 нейронов МЯ, которые отвечали антидромно на раздражение одной кортикальной области и синаптически на раздражение другой, т. е. могла являться структурной основой переключения сигналов, идущих от одной области мозга в другую.

Эти данные позволили установить наличие ряда нейронных кругов (цепей) движения сигналов в пределах переднего мозга с центром в МЯ (рис. 29, Г, Д). Первым таким кругом, описанным В. Наута [Nauta, 1972], является путь из крупноклеточного отдела MD к ОФК, откуда по волокнам крючковидного пучка он продолжает в БКВ, а затем прямо или через ядра миндалевидного комплекса идет к крупноклеточному отделу MD. В. Наута [Nauta, 1963; Nauta, 1972] описывает в этом нервном круге ход волокон в обоих направлениях. Однако, судя по нашим данным,

Таблица 3

Конвергенция сигналов из фронто-базальных и лимбических отделов коры головного мозга на нейронах медиальной группы ядер таламуса

Нейроны, отвечающие на раздражения	Ядра								
	MD (вентро-медиальный сегмент); n = 94			MD (дорсолатеральный сегмент); n = 84			интраламинарные; n = 87		
	Тип реакции нейрона								
	В	Т	С	В	Т	С	В	Т	С
Одной кортикальной области:									
ОФК	4	—	—	6	3	—	9	4	—
БВК	4	—	—	3	—	—	2	1	—
поясной	2	—	—	2	1	—	1	—	—
гиппокампиальной	4	1	—	2	1	—	1	—	—
Двух кортикальных областей:									
ОФК + БВК	6	1	1	3	1	2	8	—	—
ОФК + поясной	2	—	1	1	—	1	1	—	—
ОФК + гиппокампа	4	—	—	1	—	1	4	—	—
БВК + поясной	3	—	—	1	—	1	3	—	—
БВК + гиппокампа	1	—	—	2	—	—	—	—	1
поясной + гиппокампиальной	2	1	1	2	—	1	4	—	—
Трех кортикальных областей кроме:									
гиппокампа	3	1	—	4	1	—	2	—	2
поясной	5	—	2	3	—	2	4	—	1
БВК	3	—	—	2	—	1	4	—	3
ОФК	1	—	—	3	—	1	1	—	—
Четырех кортикальных областей	17	1	10	10	—	9	12	—	7

Примечание. В — возбудительная, Т — тормозная, С — смешанная реакция.

переключение сигналов от БВК в крупноклеточном отделе осуществляется в направлении к ОФК. Поэтому ход возбуждения можно представить в виде MD — ОФК — БВК — MD. Функция обратных связей, по-видимому, состоит в осуществлении контроля прохождения сигналов в местах их переключения.

Следующий круг, ранее не описанный, также включает крупноклеточный отдел MD и БВК. Дополнительными его компонентами являются поясная кора и дорсальный гиппокамп. В составе этого пути волокна идут от БВК через внутреннюю капсулу к поясной коре [Микеладзе, 1968]. От поясной коры волокна направляются к интраламинарным ядрам и MD. Однако ход этих волокон не выяснен. Судя по нашим данным, описываемый круг включает следующую последовательную цепь структур: крупноклеточный отдел MD и CL — БВК — поясная кора — крупнокле-

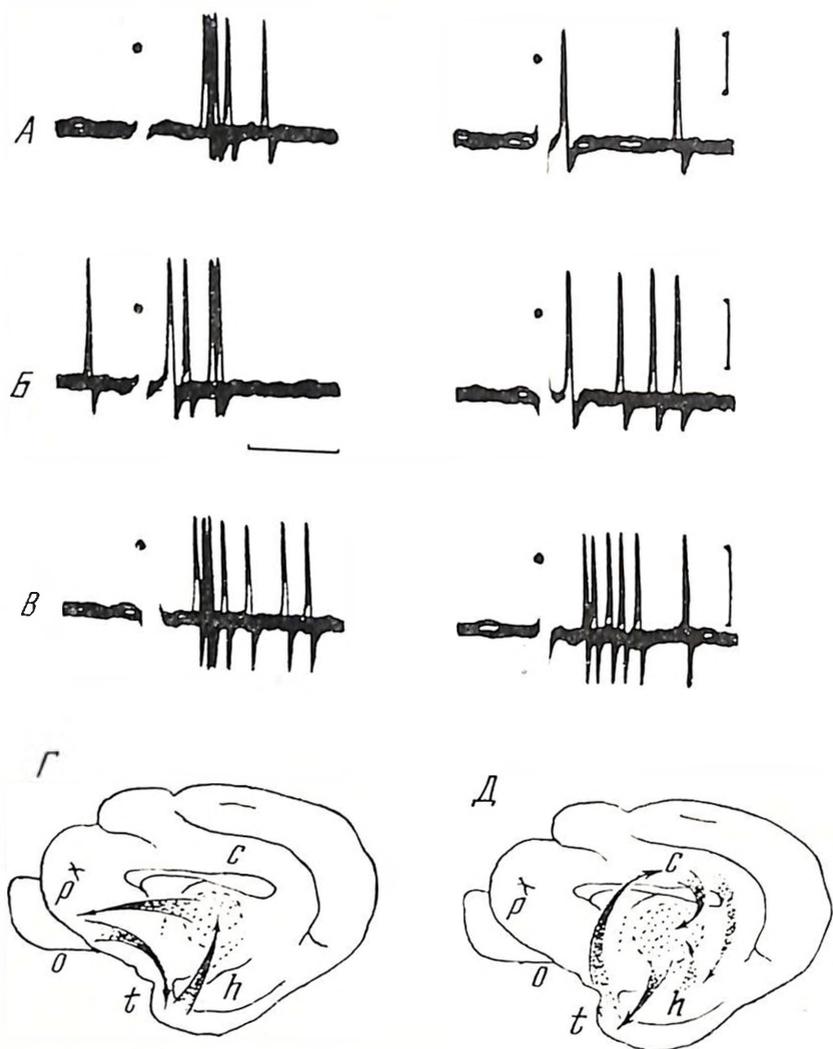


Рис. 29. Реакции нейронов МЯ на раздражение различных кортикальных областей и схема нейрональных кругов между МЯ и корой головного мозга. Реакции трех нейронов МЯ на раздражения: А — орбитальной (слева) и прореальной (справа) извилины; Б — прореальной (слева) и орбитальной (справа) извилины; В — базальной височной (слева) и поясной извилины (справа). На А (справа) антимодный ответ, латентный период — 2,1 мс; на Б (слева) то же, латентный период — 2,2 мс; на Б (справа) то же, латентный период — 2,6 мс; остальные реакции — суперпозиция четырех последовательных реакций нейронов; отметка времени 10 мс; калибровка 1 мВ. Нейрональные круги между МЯ и корой (Г) и между МЯ и цингуло-гиппокампальной системой (Д); р — прореальная; о — орбитальная; т — базальная височная; h — гиппокампальная; с — поясная области. Остальные объяснения в тексте

точный отдел МД и СЛ. В этот круг может быть, по нашим данным, включен и дорсальный гиппокамп как дополнительное переключение на пути от поясной коры к МД.

Все изложенное позволяет заключить, что МЯ представляет собой систему интеграции структур неокортекса (фронтально-базальный отдел) и лимбического мозга (поясная кора, гиппокамп), обеспечивая их взаимодействие для осуществления «активного подбора» раздражителей. Объединение фронтально-лимбических структур и МЯ в единую функциональную систему обеспечения фокусированного внимания может быть сделано, если учесть также и наличие кортико-кортикальных связей, существующих между лимбическими структурами и фронтальным отделом неокортекса [Nauta, 1972]. Между всеми этими образованиями существует ряд замкнутых нейронных кругов, с помощью которых осуществляется их объединение и, возможно, длительное совместное функционирование. Часть этих нейронных кругов проанализирована в настоящей работе.

ЭФФЕКТ «ВОСПЛАМЕНЕНИЯ» (KINDLING EFFECT) ПРИ СТИМУЛЯЦИИ АМИГДАЛЫ У КОШЕК: ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И ЭЭГ РЕАКЦИИ, ИЗМЕНЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ И ИХ ЦИКЛОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ

В 1961 г. Д. Дельгадо и М. Севиньяно сообщили о том, что послеразряд, вызванный повторной электростимуляцией переднего гиппокампа у кошки, становится намного продолжительнее и сопровождается генерализованными моторными проявлениями, несмотря на то что интенсивность электростимуляции остается постоянной. В 1967 г. Г. Годард [Goddard, 1967] отметил, что ежедневная стимуляция некоторых лимбических структур током небольшой продолжительности и низкой интенсивности вызывает постепенное развитие генерализованных судорог у крыс. В 1969 г. Г. Годардом [Goddard et al., 1969] это явление было названо «феноменом воспламенения». Первоначально оно изучалось только в Канаде, и поэтому его называли «канадским феноменом», позже его исследованием занялись и другие лаборатории. За последние 7—8 лет эффект «воспламенения» был исследован на разных животных: на лягушках [Morrell et al., 1976], на кроликах [Stach et al., 1978], на кошках [Wada et al., 1974, 1975, 1976; Tanaka et al., 1975], на крысах [Goddard, 1967, 1969; Racine et al., 1972; Engel, Katzman, 1977] и на обезьянах [Goddard, 1967; Racine et al., 1972, 1975; Wake, Wada, 1978]. Эффект «воспламенения» был исследован и на других нелимбических мозговых структурах [Goddard, 1967; Goddard et al., 1969; Racine, 1972,

1975; Wada et al., 1975]. В результате этого было показано, что стимуляция амгдалльного ядра и фронтальной коры всегда сопровождается возникновением эффекта «воспламенения» и в разные, но относительно короткие сроки достигается стадия возникновения генерализованных судорог. Интересно, что гишоками, который имеет очень низкий порог возникновения электрического послеразряда и поведенческих судорог при электростимуляции, очень устойчив к эффекту «воспламенения» — иногда животные не развивают генерализованных судорог и через 180 дней от начала стимуляции.

Основной вывод вышеуказанных авторов заключается в том, что прогрессирующие изменения при эффекте «воспламенения» связаны с реорганизацией мозговых функций на основе транс-синаптических изменений без повреждения ткани, отека или глиоза. Р. Расин [Racine, 1972] связывает появление моторных проявлений с увеличением амплитуды послеразряда, особенно на стороне, противоположной стимулированной структуре. В недавних работах [Tanaka et al., 1976; Lange et al., 1977] детально исследованы механизмы этого феномена и анализированы пространственно-временные характеристики межприступной пароксизмальной активности в процессе «воспламенения», изменения в структуре ночного сна при «воспламенении», влияние перерезки мозолистого тела и повреждения *stria terminalis* и стимуляции некоторых подкорковых структур (центрум медианум, хвостатое ядро, вентролатеральное таламическое ядро, центральное серое вещество, ретикулярная формация ствола) на пароксизмальную электрическую активность в процессе «воспламенения».

Эти исследования ясно показывают, что эффект «воспламенения» связан с изменением возбудимости различных мозговых структур на разных уровнях. Для получения более полной информации о механизмах развития этой измененной возбудимости представляется целесообразным дальнейшее изучение судорожной и особенно межприступной ЭЭГ в процессе развития «воспламенения» и на этом фоне изменения вызванных потенциалов (ВП) на периферические стимулы. В настоящей работе сообщаются результаты наших опытов по изучению временных и пространственных ЭЭГ проявлений эффекта «воспламенения», динамики зрительных ВП и их циклов восстановления в процессе «воспламенения» при стимуляции амгдалльного ядра. Выбор структуры диктовался соображением, что, судя по литературным данным, амгдалльный комплекс играет центральную роль в этом феномене.

МЕТОДИКА

Опыты проведены на 6 кошках. Под гексобарбиталовым или хлоралозным наркозом животные были фиксированы в стереотаксическом аппарате. Под дополнительной местной анестезией и в асептических условиях в кости черепа вводили электроды (винтики из пержавеющей стали) для отведения корковой био-

электрической активности, а также индифферентный и заземляющий электроды. Для стимуляции и отведения активности глубоких структур мозга использовали концентрические, биполярные электроды из нержавеющей стали с внешним диаметром 0,4 мм, изолированные на всем протяжении эпоксицитом, кроме участка в 1 мм, непосредственно примыкающего к кончику. Эти электроды вводили стереотаксически в соответствии с координатами атласов Г. Джаспера и К. Аймон-Марсана [Jasper, Ajmone-Marsan, 1954] и Рейнозо-Суареса [Reinoso-Suarez, 1961] в следующие структуры: левое базолатеральное колеччатое тело, левый центр медианум и правая мезенцефальная ретикулярная формация. Все электроды прищипывали к стандартным разъемам, фиксированным к кости черепа пластмассой. В послеоперационном периоде рану обрабатывали пенициллином и гранулином, а также применяли пенициллин в суточной дозе 200 000 ед. Период восстановления длился до 20 дней. После привыкания животных к экспериментальным условиям делали несколько контрольных ЭЭГ записей (аппарат «Альвар Рега» TP XVI) и регистраций зрительных ВП на световые вспышки, предъявляемые через 2—4 с. Также исследовали циклы восстановления ВП с применением парной стимуляции с межстимульными интервалами 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150, 200, 300, 400 и 500 мс. Была сделана магнитная регистрация («Анекс») и последующая обработка данных на лабораторном компьютере («Николет 1072»). Усредняли по 16 ответов зрительной и ассоциативной коры, латерального колеччатого тела, центр медианум и ретикулярной формации. Циклы восстановления определялись путем вычисления пропорционально соотношению разных компонентов ответа на вторую вспышку к ответам на первую (кондиционирующую) вспышку.

Опыты начали по истечении месяца после операции. Использовали оптимальные, по литературным данным, параметры стимуляции: частота — 60 Гц, продолжительность стимула — 1 мс, интенсивность тока — 150 мкА и общая продолжительность серии — 2 с (стимулятор «Диза Мультистим»). Стимуляция амгдалного ядра у всех животных проводилась ежедневно в период между 9 и 11 ч с параллельной ЭЭГ записью, а на пятый, седьмой, девятый, двенадцатый, пятнадцатый, двадцать второй, тридцатый и тридцать шестой день регистрировали ВП потенциалы. После наступления стадии генерализованных судорог стимуляцию продолжали с теми же параметрами еще 5 дней. После этого постепенно уменьшали интенсивность стимуляции до установления наименьшего тока, вызывающего генерализованные судороги. Впоследствии стимуляцию с данными параметрами проводили нерегулярно через несколько дней. После окончания опытов (от двух до восьми месяцев от начала стимуляции) животных забивали с целью контроля попадания электродов в исследуемое образование мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Поведенческие проявления эффекта «воспламенения». В наших опытах самое раннее проявление генерализованных судорог наблюдали на 16-й день стимуляции, а самое позднее — на 29-й день, что соответствует данным литературы.

Вначале стимуляция не вызывала никаких поведенческих реакций. На третий день появлялись первые подергивания мимических мышц с одной стороны. Хронологическое развитие поведенческих проявлений эффекта «воспламенения» соответствует классификации Вада и Сато [Wada, Sata, 1974].

I стадия: одностороннее подергивание мышц лица, ипсилатерально стимуляции; параллельно с этим, а у некоторых животных и до этого наблюдали реакции типа arousal или ориентировочного рефлекса, иногда животное мяукало, зрачки расширялись.

II стадия: двусторонние подергивания мышц морды, появляющиеся чаще всего после окончания стимуляции и выражающиеся в ритмичном моргании, подергивании усов, поднимании головы, а позже появлялись и жевательные движения. Нужно отметить, что иногда эти подергивания начинались со стороны контралатеральной стимуляции.

III стадия: наклоны головы с жеванием и слюноотделением, продолжающиеся до 15–20 с.

IV стадия: поворот головы в контралатеральную сторону, часто сопровождающийся выпрямлением передней контралатеральной конечности. В этой стадии часто животное поворачивалось вокруг своей оси в направлении, контралатеральном стимулируемой стороне.

V стадия: генерализованные клонические судороги — псевдоритмические подергивания всего тела, обычно им предшествовали некоторые из вышеописанных проявлений или быстрое приседание животного. Интересно отметить, что некоторые животные в этой стадии иногда только поднимали голову и оставались полностью неподвижными в течение 20–30 с, после чего наступало хаотическое двигательное возбуждение. В этих случаях акинетический период совпадал с генерализованным ЭЭГ пароксизмом.

VI стадия: генерализованные судороги. С самого начала стимуляции животные падали, затем постепенно развивались либо все признаки вышеописанных стадий, либо картина генерализованных клонических или клонико-тоникоклонических судорог. Такой судорожный приступ длился обычно от 45–60 с до 2–2,5 мин и сопровождался всеми типичными вегетативными реакциями. После окончания судорог некоторые животные сразу принимали нормальную позу, другие продолжали лежать. В течение следующих 3–4 мин наблюдались генерализованные подергивания, а позже — изолированные клонии головы или лица. Такие подергивания могли быть вызваны и внешними раздражениями — хлопками ладони, вспышками света.

После наступления стадии генерализованных судорог в течение пяти дней животных стимулировали током исходных пара-

Кошка №3

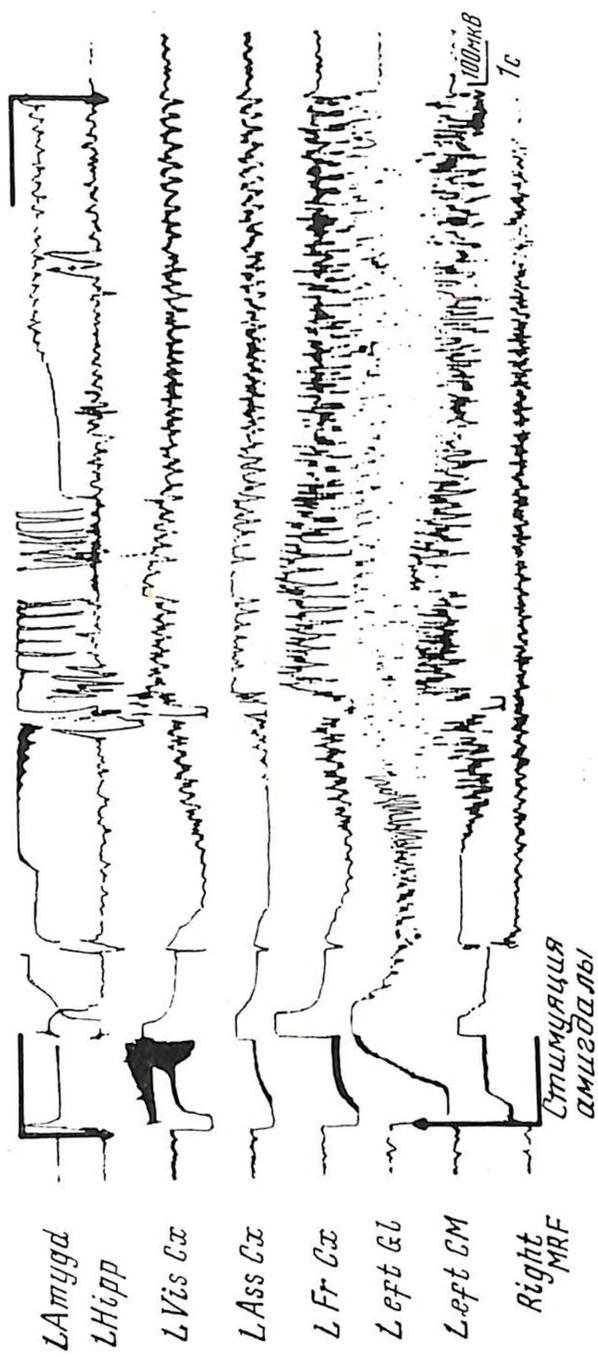


Рис. 30. ЭЭГ во время шестой стимуляции
Последний ряд длится 24 с (стрелками указано начало и конец), слабо выражен в ретиккулярной формации

метров. Последующая стимуляция током постепенно уменьшающейся интенсивности вызывала генерализованные судороги. В наших опытах самая маленькая интенсивность тока, вызывающая генерализованные судороги, была 40–50 мкА. Стимуляция более слабым током не давала никакого эффекта. Это и есть известный феномен «все или ничего». Необходимо отметить, что этот феномен относителен — у одного из животных при стимуляции током 100 мкА наблюдалось развитие генерализованных ЭЭГ пароксизмов без каких-либо поведенческих реакций.

Электроэнцефалографические изменения, сопутствующие эффекту «воспламенения». *Послеэлектрический разряд*. Во всех наших опытах использованная нами стимуляция вначале не вызывала появления послеэлектрического разряда. Самое раннее появление последнего отмечается при третьей стимуляции и имеет продолжительность 9 с. На пятый — шестой день продолжительность послеэлектрического разряда достигала 20–30 с (рис. 30), а затем — 100 с (рис. 31, 32) к моменту, когда животные вступали в стадию генерализованных судорог.

Распространение послеэлектрического разряда в другие мозговые структуры с небольшой вариативностью имело следующий порядок: гиппокампы, центр мидианум, латеральное коллатеральное тело, фронтально-париетальная кора и ретикулярная формация. Генерализация послеэлектрического разряда во всех структурах развивалась к 5–8 стимуляции, когда поведенческие реакции соответствовали 2–3 стадиям для разных животных. Эта генерализация сопровождалась нарастанием амплитуды послеэлектрического разряда, достигающего 1000–1500 мкВ. Во время генерализации послеэлектрического разряда и развития поведенческих проявлений наблюдалась некоторая асинхрония и различие в его амплитуде в отдельных структурах, что постепенно уступало место генерализованной синхронной пароксизмальной активности. Эта активность заканчивалась одновременно во всех структурах с различно выраженным периодом послеприступного подавления (см. рис. 32), а в ряде случаев в амигдалном ядре (рис. 33), в гиппокампе и центре мидианум (рис. 34) продолжались псевдоритмические разряды в виде изолированных пиков или полиспайков, атипичные комплексы медленная волна—пик или медленные волны (рис. 35). Часто в послеприступном периоде наблюдались кратковременные генерализованные пароксизмальные разряды, сопровождаемые генерализованными или изолированными клоническими подергиваниями (рис. 36). Особый интерес представляли наблюдаемые нами динамически наступающие синхронность, реципрокность или независимость во взаимоотношениях между центром мидианум и гиппокампом (рис. 37). Восстановление ЭЭГ межприступного характера наступало в течение различного времени, чаще всего от 10 до 30 мин.

Межприступная ЭЭГ активность. Характер ЭЭГ между пароксизмальными приступами оценивался в записях до начала каждой стимуляции. Самые ранние изменения наступали обыкновенно между третьим и седьмым днями стимуляции, во время второй

Кошка №2

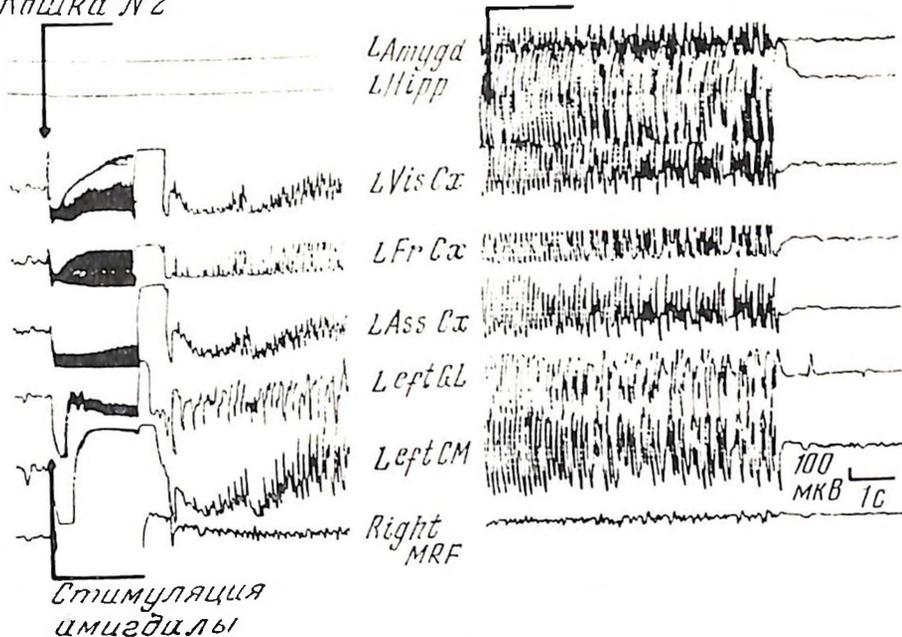


Рис. 31. ЭЭГ после наступления генерализованных судорог
Послеэризм длится 55 с

Кошка №3

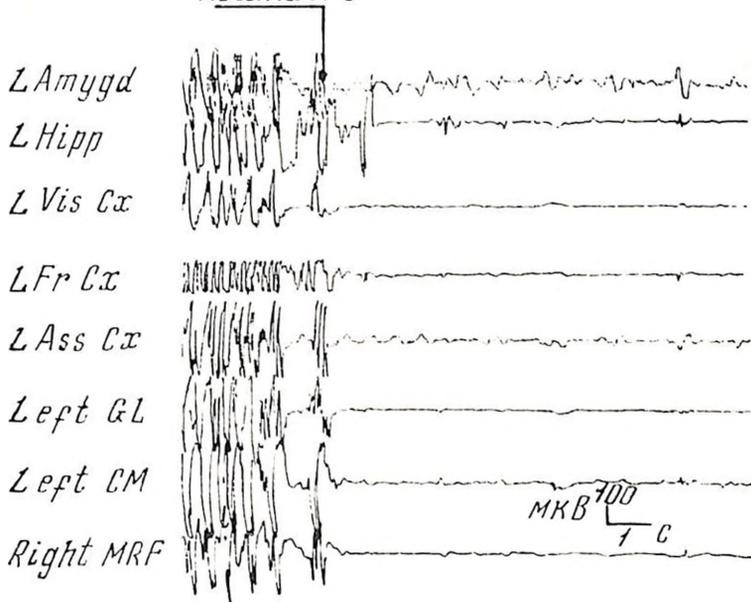


Рис. 32. ЭЭГ конца генерализованного послеэризма длительностью 100 с
Видно послеэризмное подавление в зрительной коре, в латеральном коленчатом теле и в ретикулярной формации

Кошка №2 До стимуляции *Стимуляция*
амигдалы

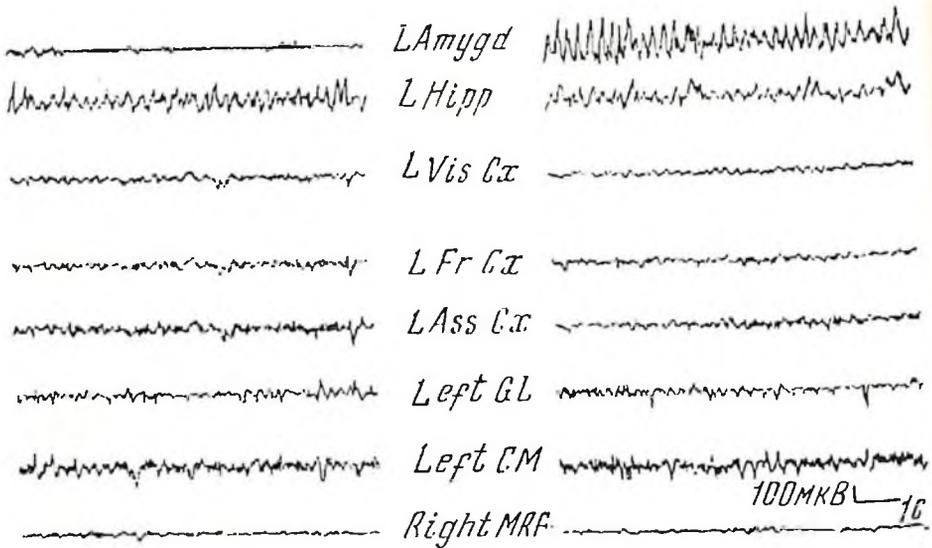


Рис. 33. ЭЭГ пароксизмальной активности, выраженной в разной степени в амигдале, гиппокампе и центрум медианум через 30 с после окончания генерализованной судороги

поведенческой стадии. Они проявлялись в постепенно наступающей дезорганизации основной активности, появлении медленноволновых компонентов и позже — в появлении спонтанных пароксизмальных разрядов типа острых волн и пиков. Самая высокая частота этих пароксизмальных элементов наблюдалась между третьей и шестой стадиями и колебалась от трех до десяти разрядов в минуту. После полного развития феномена «воспламенения» эта частота уменьшалась и оставалась постоянной. Межприступные пароксизмальные изменения и эволюция их развития были выражены неодинаково у разных животных и в различных структурах. Наиболее выражены они в гиппокампе и в центрум медианум (рис. 38). В то время как в остальных структурах тенденция к уменьшению межприступных разрядов после полного развития «воспламенения» была ясна, межприступная пароксизмальная активность в гиппокампе и центрум медианум слабо увеличивались. Во фронтальной и ассоциативной коре отмечался сравнительно постоянный уровень спонтанных разрядов.

Изменения зрительных вызванных потенциалов (ВП) и циклы восстановления в процессе «воспламенения». ВП конки на зрительную стимуляцию в условиях спокойного бодрствования были очень стабильны. После начала амигдаларной стимуляции зрительные ВП показали существенные динамические изменения, неодинаковые для различных структур.

Котка №3

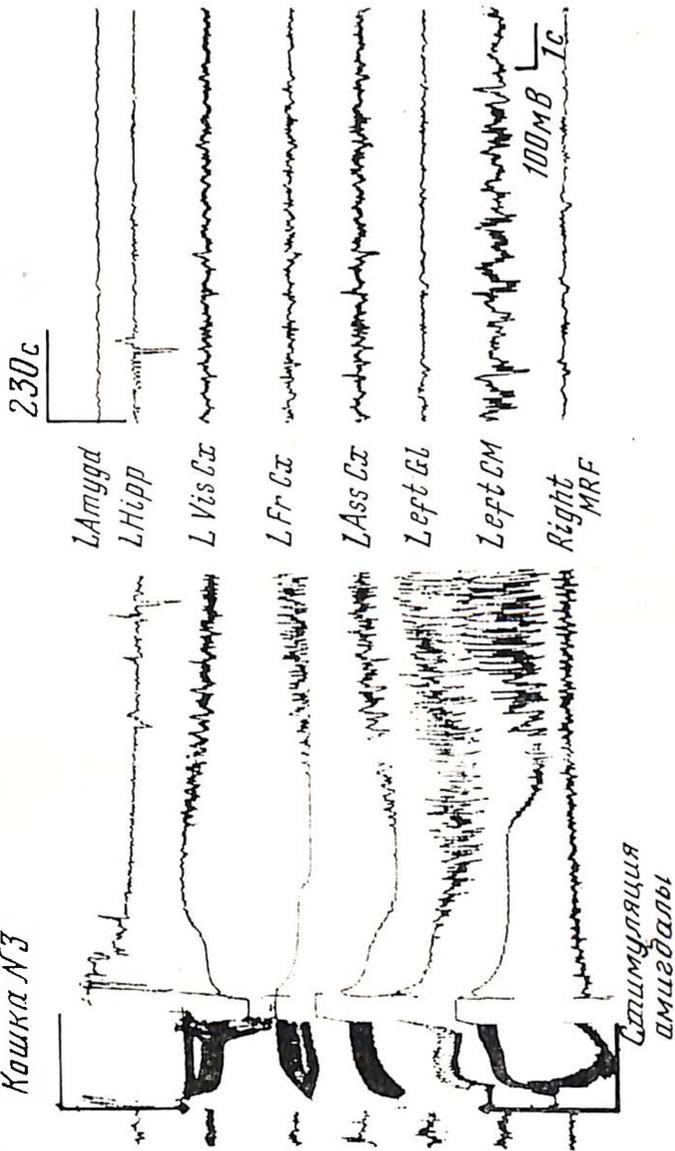


Рис. 34. ЭЭГ пароксизмальной активности в гиппокампе и в центре медианум через 230 с после окончания генерализованной судороги

Кошка №3

L Amygd

L Hipp

L Vls Lx

L Fr Lx

L Ass Lx

L ept GL

L ept CM

Right MRF

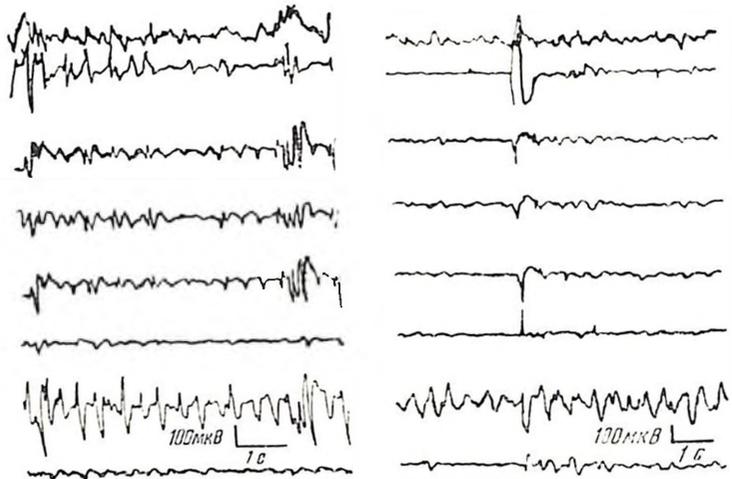


Рис. 35. ЭЭГ пароксизмальной активности в послеристушном периоде по всех структурах (типа «шпик», атипические комплексы, медленная волна-спайк или подспайки)

Рис. 36. ЭЭГ через 7 мин после окончания генерализованной судороги (генерализованные синхронные спайки, сопровождаемые клоническими подергиваниями всего тела)

В первичной зрительной области до третьей стадии развития эффекта «воспламенения» отмечалось некоторое увеличение амплитуды раннего негативного компонента ВП и появление разряда последствия после 100 мс. Изменения подобного характера отмечались и в ВП ассоциативной коры. В период между девятым и двадцатым днем это облегчение уступало место угнетению раннего отрицательного компонента (до 45% исходной величины), развитию поздней продолжительной волны с латентностью около 150 мс и более поздней отрицательной компоненты с латентностью более 200 мс. После двадцатого дня, т. е. после наступления стадии генерализованных судорог, амплитуда ВП нарастала, но оставалась отличной от фоновой. Это относится прежде всего к раннему отрицательному компоненту ВП в зрительной коре. Этот компонент оставался угнетенным и после окончательного наступления «воспламенения». В ассоциативной коре ранний отрицательный компонент тоже оставался угнетенным, но наблюдалось ясное облегчение ранней положительной составляющей и развитие псевдоритмического послеразряда через 75 мс (рис. 39).

ВП в исследованных нами подкорковых структурах также показали ясно выраженные изменения в ходе развития феномена «воспламенения». Для латерального колеччатого тела эти изменения характеризовались некоторым угнетением раннего положительно-отрицательного комплекса, а позже тенденцией к восста-

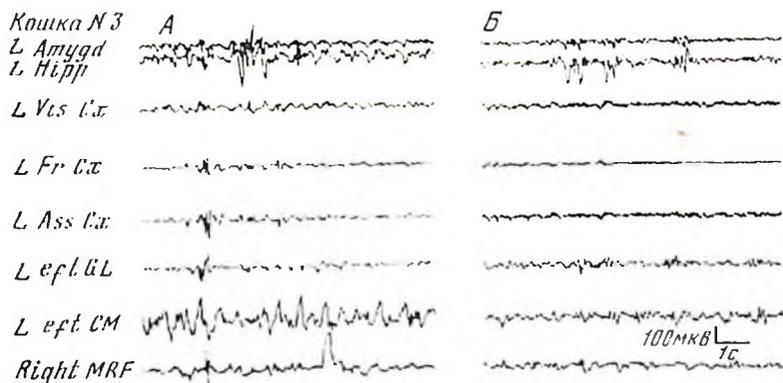


Рис. 37. ЭЭГ через 10 мин после генерализованной судороги

А — синхронная активация в гиппокампе и центре медианум;

Б — активация в гиппокампе, сопровождаемая подавленными пароксизмальной активностью в центре медианум

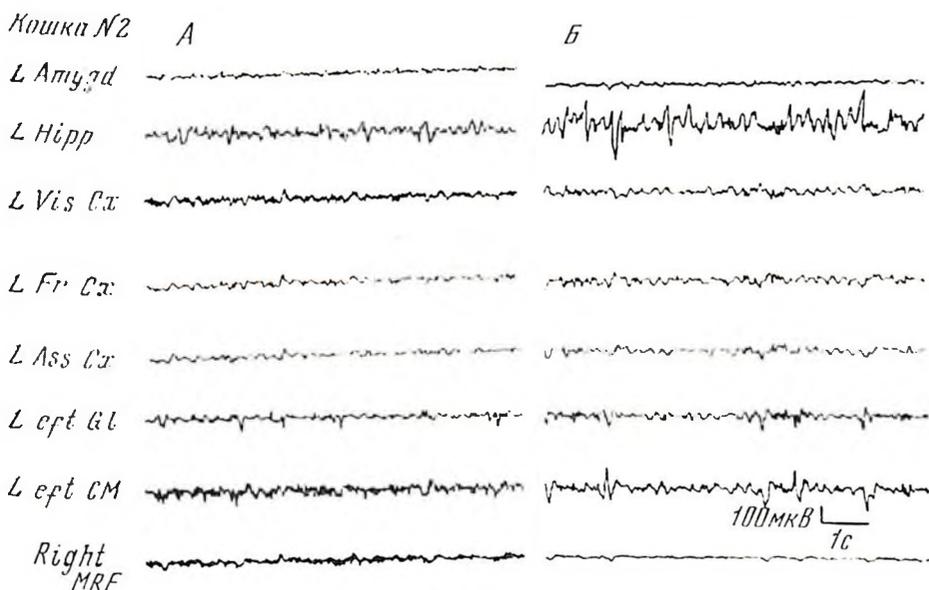


Рис. 38. ЭЭГ междуристовной пароксизмальной активности в гиппокампе и центре медианум

А — сразу после достижения стадии генерализованных судорог; Б — через 15 дней

повлению ответа. После формирования эффекта «воспаменения» отмечалось относительно стойкое уменьшение амплитуды ранних компонентов. Подобные изменения наблюдались и в регулярной формации, т. е. наступлении в конце формирования окончательно-го эффекта «воспаменения» умеренного угнетения. Совершенно отличная картина была в центре медианум. Параллельно с умень-

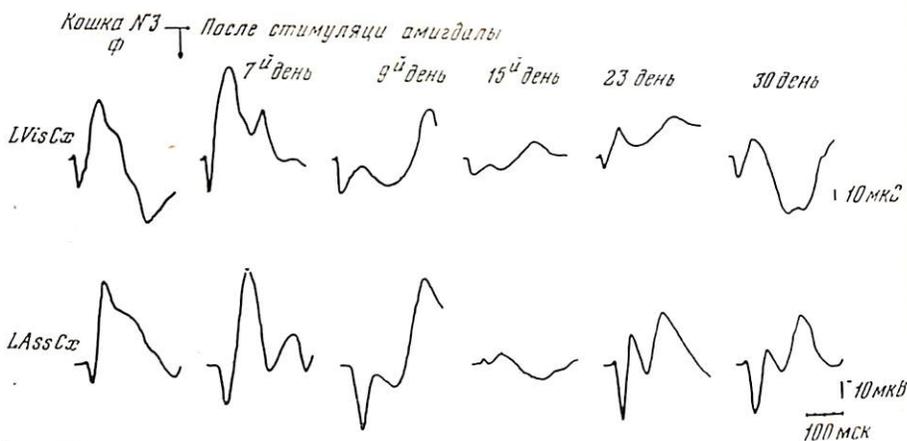


Рис. 39. Динамика изменения зрительных вызванных потенциалов на свет в зрительной и ассоциативной коре в процессе «воспламенения»
Ф — ВП до начала стимуляции

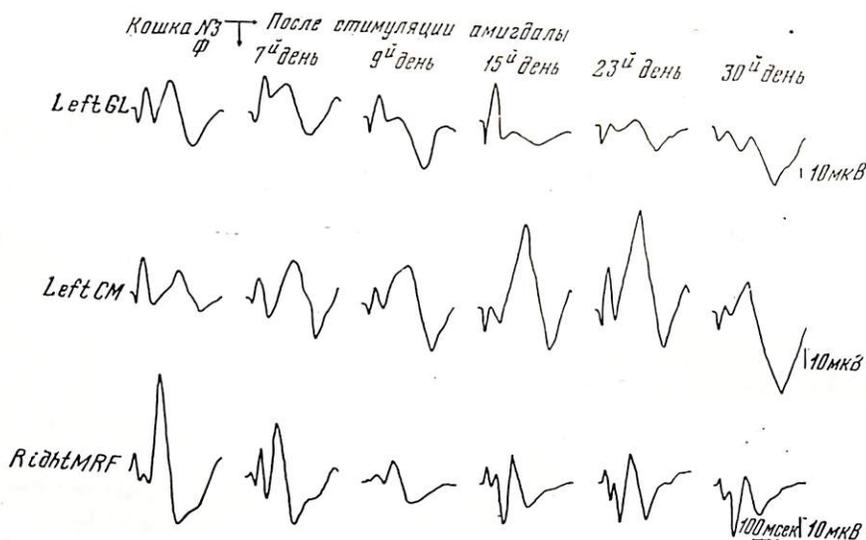


Рис. 40. Динамика изменений зрительных вызванных потенциалов на свет в некоторых подкорковых структурах в процессе «воспламенения»
Ф — ВП до начала стимуляции

ренным волнообразно протекающим угнетением или облегчением ранних компонентов (с латентностью 20 и 40 мс) было ясно выражено значительно прогрессивное увеличение позднего отрицательного компонента (150 мс), который постепенно превращался в одно-двухфазное отрицательно-положительное колебание с латентностью около 100 мс, сохраняющееся после окончательного становления эффекта «воспламенения» (рис. 40).

Вышеописанные изменения в зрительных ВП в различных структурах выражены в различной степени для различных жи-

вотных и более сильно выражены у тех животных, у которых эффект «воспламенения» развивается быстрее. У всех животных эти изменения были статистически достоверными (сравнение по критерию Крискала — Уоллиса), причем для вызванных потенциалов, рассматриваемых как единый паттерн, — $P < 0,05$, а для средних и поздних компонентов достоверность составляла $P < < 0,01$ — $< 0,001$.

Что касается динамики циклов восстановления, то картина в общем сходна с изменениями вызванных потенциалов. В зрительной коре, латеральном коленчатом теле и в ретикулярной формации во время развития эффекта «воспламенения» ясно выражено волнообразное чередование относительного облегчения с угнетением, причем эти изменения не превышают для облегчения 120—140%. Тенденция к подавлению больше всего была выражена в зрительной коре. Эти изменения варьируют для различных животных по степени выраженности, но общая тенденция одинакова. В ассоциативной коре и особенно в центрум медианум более выражены явления облегчения, которые постепенно доходят до супернормальности. В период развития эффекта «воспламенения» в центрум медианум обнаруживается осциллирующая тенденция (смена облегчения с подавлением, облегчение сначала ранних, а потом поздних компонентов), но после окончательного развития «воспламенения» наблюдаемая супернормальность сильнее выражена для поздних компонентов ответа (после 100 мс) и в большей степени для межстимульных интервалов от 100 до 400 мс. Для животных с более быстрым развитием эффекта «воспламенения» эта супернормальность может подняться до 250—300% (рис. 41).

ОБСУЖДЕНИЕ

Вышеизложенные результаты подтверждают данные о том, что применение короткой ежедневной стимуляции с очень слабой интенсивностью тока одного амигдаларного комплекса приводит постепенно к наступлению поведенческих и электрографических судорог [Goddard, 1967]. Эти данные показывают, что в отличие от известных моделей очаговой или генерализованной эпилепсии (кобальт, окись алюминия, кардиазол, стрихнин, мескалин, аудиогенная эпилепсия или фоточувствительная эпилепсия у Паппо-паппо) феномен «воспламенения» имеет свои особенности, позволяющие изучить дополнительные аспекты механизмов возникновения и развития очаговой и генерализованной эпилепсии, а также дополнительные возможности ее лечения. Можно утверждать, что феномен «воспламенения» является одной из лучших, если не лучшей моделью эпилепсии.

Выходя из рамок модели эпилепсии, наше обсуждение может сосредоточиться на следующих наиболее важных пунктах:

— основным в финальной стадии «воспламенения» является последовательное развитие всех поведенческих проявлений от первой до шестой стадии. Это означает, что последовательно,

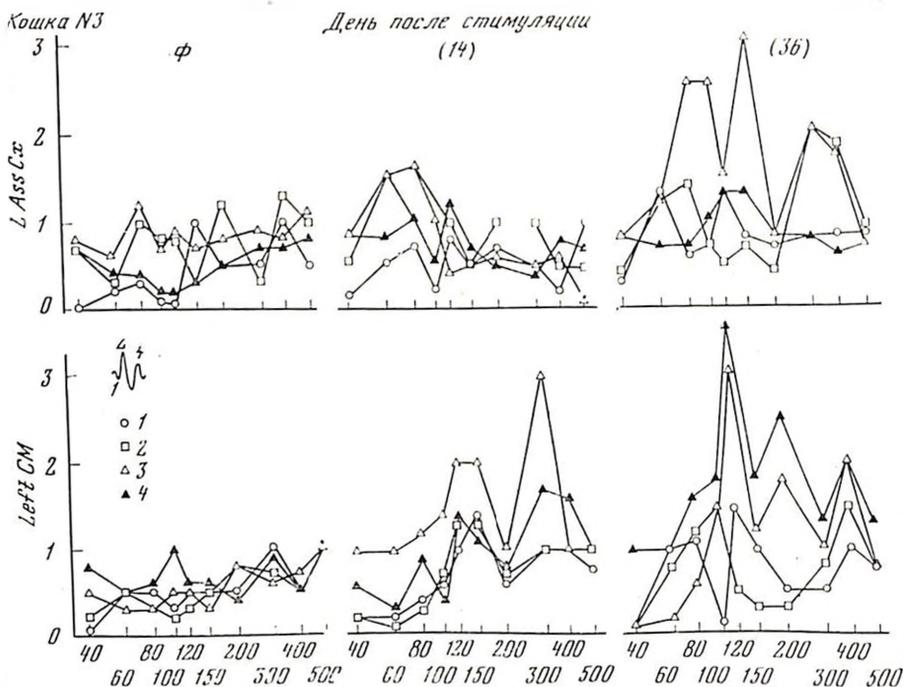


Рис. 41. Циклы восстановления вызванных потенциалов на свет в ассоциативной коре и центре мидианум до (Ф), в конце процесса «воспламенения» (14-я стимуляция) и после его полного развития (36-й день после первой стимуляции, 20-й день после развития конечной стадии)

В других мозговых структурах эта сверхвозбудимость менее выражена. Представлены данные у кошки с очень быстрым развитием «воспламенения» (всего 16 стимуляций)

в строгом порядке включаются разные, но взаимосвязанные системы;

— изменения в спонтанной ЭЭГ показывают явно неодинаковое включение разных мозговых структур в процессе «воспламенения». Об этом говорит и разница в развитии, распространении и генерализации разряда последствия в этих структурах. В этом отношении особенно ясна роль центра мидианум и гиппокампа, а также фронтальной и ассоциативной коры. Это, с одной стороны, соответствует данным Г. Годарда и соавторов [Goddard et al., 1969] о разнице во времени, необходимом для «воспламенения» при стимуляции разных структур (амигдалы — 15 стимуляций, глобус паллидум — 22, обонятельная зона — 29, энторинальная кора — 37, обонятельная луковица — 44, сенитарная область — 63, каудатус-путамен-комплекс — 74, гиппокамп — 77) и данным Г. Ланге и соавторов [Lange et al., 1977], а с другой — нашим данным [Dimov, 1971; Dimov, Lanoir, 1973], полученным при не-

следовании фотогенной эпилепсии Панцо-панно. Описанные нами новые данные о реципрокных и синхронных взаимоотношениях между центрум медианум и гиппокампом, а также данные об относительности феномена «все или ничего» ясно говорят в пользу допущения существования систем прямых и обратных связей, облегчающих или тормозящих эффекты между разными мозговыми структурами. Это мнение подкрепляется данными С. Димова и Д. Лануар [Dimov, Lanoir, 1973], Г. Степановой и К. Грачева [1976], Т. Танака и соавторов [Tanaka et al., 1976]; изменение зрительных ВП и циклов их восстановления до сих пор не исследовались. Известны только данные Г. Годарда и Р. Дугласа [Goddard, Douglas, 1976] о потенциации гиппокампальных ответов, вызванной прямой стимуляцией энторинальной коры. Наши данные показывают разнонаправленные изменения зрительных ВП в различных структурах. В зрительной коре имеет место разно выраженное по степени проявления торможение вызванных ответов. Подобными являются сходные изменения ответов, которые наблюдаются в колленчатом теле и ретикулярной формации, хотя в последней существует облегчение ранних компонентов. Эти изменения, их волнообразный ход ясно говорят в пользу существования возбуждательных и тормозных взаимоотношений. Проявление повышенной возбудимости в центрум медианум и в ассоциативной коре находится в полном соответствии с этими представлениями. Они тем более подкрепляются тем, что анатомически связанные структуры центрум медианум и паружное колленчатое тело, с одной стороны, и центрум медианум и ретикулярная формация — с другой, показывают противоположные параллели. С этим, а кроме того, и с разным по степени организации и включением первоначально тормозящих систем могут быть связаны индивидуальные различия в развитии эффекта «воспламенения». В этом отношении следует исследовать роль других мозговых структур, как, например, медиодорсальное таламическое ядро, красное ядро, гипоталамус и т. д.

Все сказанное выше дает основание рассматривать эффект «воспламенения» как модель реорганизации мозговой деятельности в направлении повышения возбудимости к неэффективному сначала и неадекватному электрическому сигналу. Этот сигнал в процессе повторения создает искусственную энграмму, для которой он является искусственным триггером и ведет к реализации соответствующих функциональных систем с определенными — в данном случае абнормальными — нейрофизиологическими и поведенческими коррелятами.

В этом духе представляется возможным рассуждать еще и о формировании разных нейронных агрегатов, о постсинаптических взаимодействиях, об участии нейромедиаторов и о возможных изменениях в белковом синтезе, тем более что в этом отношении начинают появляться новые данные. Можно еще направить обсуждение и к связям эффекта «воспламенения» с памятью, обучением или условными рефlekсами. Но, как говорил Д. Вада в заклю-

чение симпозиума по вопросам воспаления в 1975 г.: «...больше вопросов, чем ответов родились».

Основное для нас — существование этой модели, которая, безусловно, дает возможность изучать мозг и поведение и в отношении которой мы находимся в положении первоклассника, изучающего алфавит.

РОЛЬ СЕНТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ В АНАЛИЗЕ ИНТЕРО- И ЭКСТЕРОЦЕНТИВНЫХ РАЗДРАЖИТЕЛЕЙ У КРЫС

Повреждение сентальной области вызывает несколько характерных симптомов: гиперреактивность на экстероцентивные раздражители, агрессию (так называемое сентальное бешенство), замедленный процесс переделки при дифференцировке направленных реакций, усиление безусловных реакций на воду, а в некоторых случаях — и на пищу.

Для объяснения нарушений такого типа предлагались следующие гипотезы: 1) персеверативное растормаживание [McCleary, 1966], освобождение заторможенных перед операцией двигательных тенденций; 2) нарушение торможения реакций, имеющих мотивационное значение [Fried, 1972] (этот симптом можно определить как растормаживание драйва); 3) повышение чувствительности к экстероцентивным раздражителям [Schwartzbaum, Kreinick, 1975]; 4) потеря или нарушение возможности анализа интероцентивных раздражителей — раздражителей, производимых выполненной реакцией [Ellen, Butler, 1969]; 5) нарушение памяти [Garey, 1968].

В трех первых гипотезах подчеркивается роль сентальной области в процессе торможения и акцентируются три разных аспекта этого процесса. В двух последних не учитываются возможности нарушения процессов торможения.

Ранее проведенные нами опыты в лабиринте, в котором животное вырабатывало комплексные локомоторные рефлексy, показали, что процессы памяти не нарушались после удаления сентум, так как крысы могли использовать информацию, полученную перед операцией, а также вырабатывать новые комплексные рефлексy. Все же как сохранение, так и выработка нового рефлексy после операции у крыс с удаленной сентальной областью (мы будем называть их сентальными крысами) нарушены по сравнению с нормой [Dabrowska, Drzewiecka, 1975].

Вышеупомянутые опыты не дали четкого ответа на вопрос: что — использование интероцентивных раздражителей или же процессы торможения — было нарушено удалением сентальной области?

Целью рассмотренных в данной работе опытов было исследо-

ваше этого вопроса [Dabrowska, Drzewiecka, 1975; Dabrowska, Pluta, 1978].

В опытах был использован аппарат Томпсона, который упростил анализ поведения животных. Аппарат состоял из двух боксов. Первый бокс был местом выбора. Второй бокс был местом кормления. В перегородке между боксами находились две дверцы, которые открывались только в одном направлении. В одном случае одна дверца могла быть черной, а вторая — белой, и их цвет был условным зрительным раздражителем для правильной реакции животного. Проводилась одновременная дифференцировка, заключающаяся в том, что животное с места выбора могло видеть, например, белую дверцу с левой стороны, а черную — с правой, но только прикосновение к одной из них показывало, которая из них подвижна, а которая — неподвижна. Белая и черная дверцы менялись местами в случайном порядке, так что если вырабатывался рефлекс побегки на белый раздражитель, белая дверца находилась с левой или с правой стороны.

Во втором случае обе дверцы могли быть серыми и тогда раздражителем для реакции животного был поворот налево или направо с места выбора.

Опытам всегда предшествовала предварительная тренировка, во время которой обе дверцы были серыми и подвижными. Интервалы между отдельными побегками продолжались около 60 с. Под побегкой имеется в виду переход с места выбора к месту кормления. Каждая крыса должна была выполнить 10 очередных побегов. После предварительной тренировки часть животных была оперирована.

Операции проводились под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) в стереотаксическом аппарате. Для повреждения сентум использовался вольфрамовый электрод (диаметр 0,3 мм, неизолированный конец — длиной 0,3 мм, сила тока 1 мА, продолжительность — 20 с). Коагулировались две точки — по одной в каждом полушарии. Послеоперационный период длился 2 недели. На 2 недели делался также перерыв в тренировках для второй группы животных, которые не были оперированы и являлись контрольными. После перерыва как контрольные, так и оперированные животные были подвергнуты основной тренировке. На рис. 42 представлены типичные повреждения сентальной области у всех оперированных животных.

В основной тренировке только одна дверца была подвижной. Все опыты проводились методом с поправками: крыса после прикосновения к запертой дверце (ошибочная реакция) могла подойти к подвижной дверце, открыть ее и пройти к месту кормления. Проводилось 10 побегов в день. Интервалы между очередными побегками продолжались около 60 с. Опыты проводились на капишонных крысах.

В качестве показателей обучения мы использовали: 1) ошибки — прикосновение к неподвижной дверце; 2) повторяющиеся ошибки — прикосновение второй или третий раз во время той же

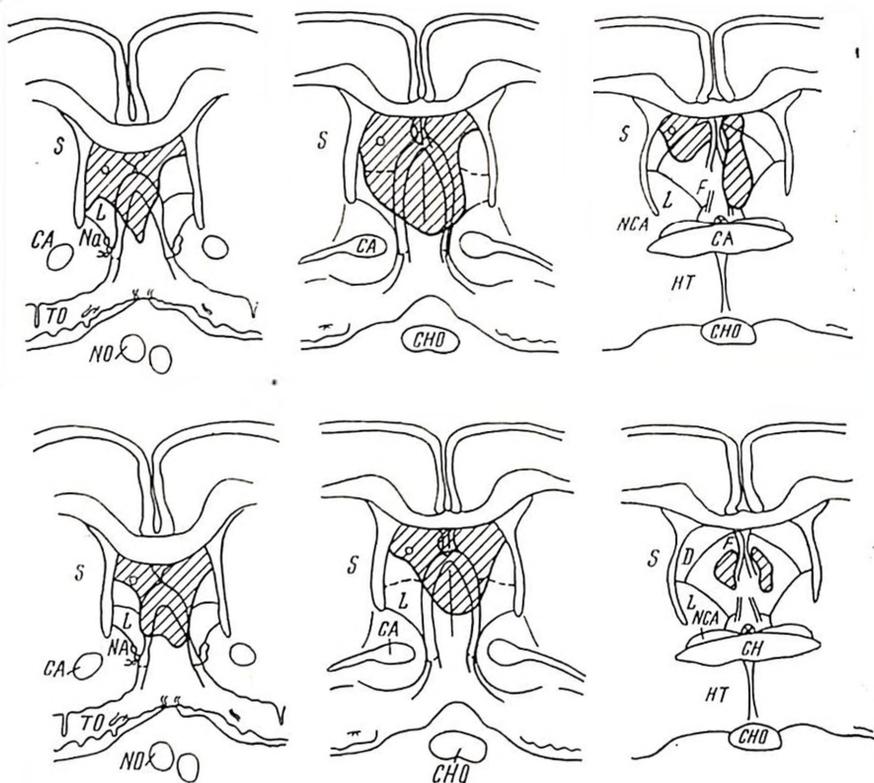


Рис. 42. Схемы повреждений септалной области у крыс

побежки; 3) персеверативные ошибки — первое прикосновение к неподвижной дверце, которая была подвижной во время выработки рефлекса. Эти ошибки подсчитывались только во время переделки; 4) неполные ошибочные реакции — подход к неподвижной или подвижной дверце без попытки открыть ее.

Были проведены четыре опыта. В каждом опыте было использовано 10 нормальных и 12 септалных крыс. Для оценки результатов был применен анализ вариабельности и двусторонний критерий Манна — Уитни (U-критерий).

В первом (тест 3) опыте вырабатывалась дифференцировка и переделка сигнального значения зрительных раздражителей (одна дверца была белой, вторая — черной).

Во втором опыте (тест II+3) применялись черные и белые дверцы, но вырабатывалась дифференцировка и производилась переделка направленных реакций. Во время выработки дифференцировки правильной реакцией животного была побежка налево, а при переделке — побежка направо. Как дифференцировка, так и переделка направленных реакций вырабатывались на фоне меняющихся место в случайном порядке зрительных раздражителей, которые были использованы как дистракторы.

В третьем опыте (тест Н) вырабатывалась дифференцировка и производилась переделка направленных реакций. Обе дверцы были серыми. Правильной реакцией при выработке была побежка налево, а при переделке — побежка направо.

В четвертом опыте (тест Н=З) вырабатывалась дифференцировка и переделка направленных реакций с исключением зрительных раздражителей. Опыт был проведен в темноте с применением инфракрасного света для наблюдения за животным.

На рис. 43 показано число ошибок, сделанных нормальными и септальными крысами в четырех опытах. В тесте З, в котором была проведена выработка и переделка сигнального значения зрительных раздражителей, крысы делали очень много ошибок, но не было достоверных различий между нормальными и септальными крысами как при выработке, так и при переделке. Не было также различий в числе ошибок, сделанных нормальными и септальными крысами в выработке направленных реакций (тест Н). Статистически существенные различия были в переделке ($P < 0,01$).

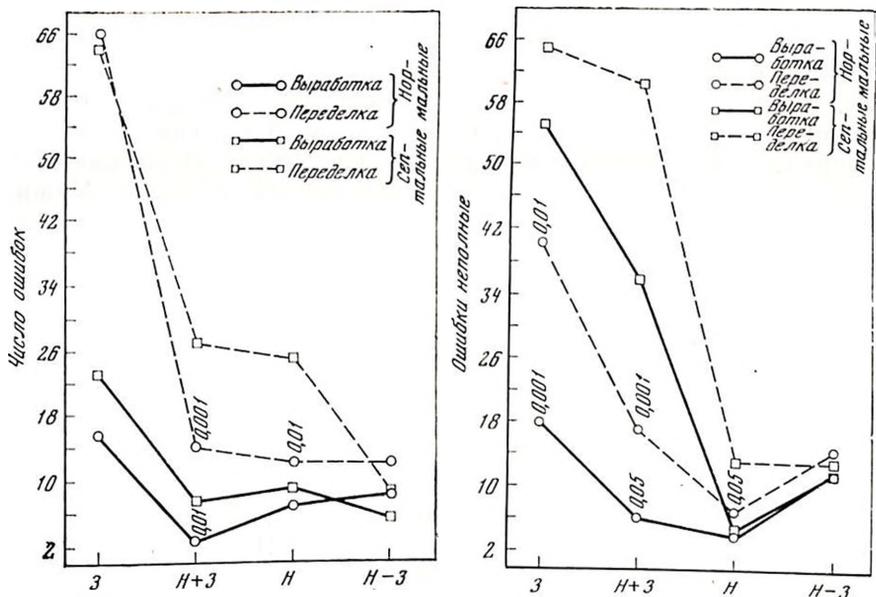


Рис. 43. Среднее число ошибок в четырех вариантах экспериментов

З — дифференцировка зрительных раздражителей; Н — дифференцировка направленных реакций при освещении; Н+З — дифференцировка направленных реакций с применением зрительных раздражителей; Н-З — дифференцировка направленных реакций в темноте

Рис. 44. Среднее число неполных ошибочных реакций в разных вариантах экспериментов

Обозначения те же, что на рис. 43

В тесте Н+З, в котором была проведена выработка и переделка направленных реакций на фоне зрительных раздражителей как дистракторов, септальные крысы делали больше ошибок, чем нормальные, как при выработке, так и при переделке (соответственно $P < 0,01$ и $P < 0,001$). Наконец, в тесте Н=З, где выработка и переделка направленных реакций проходили у нормальных и септальных крыс в темноте и все зрительные раздражители были исключены, мы не наблюдали никаких различий в числе ошибок. Эти результаты показали, что с одной стороны, нарушение выработки и переделки направленных реакций у крыс с удаленной септальной областью зависит от применения зрительных раздражителей в экспериментальной обстановке, с другой — анализ интероцептивных раздражителей не был нарушен после удаления септума. Можно предположить, что после удаления септальной области повышается чувствительность на зрительные раздражители, и чем они сильнее, тем более они мешают восприятию интероцептивных раздражителей. Если так, то возможно, что habituация, или торможение, ориентировочных реакций на зрительные раздражители нарушается после удаления септальной области.

На рис. 44 показано число неполных ошибочных реакций, сделанных нормальными и септальными крысами в четырех опытах. Эти реакции появляются, когда число ошибок падает. Животное подходит к дверце, смотрит на нее, не притрагиваясь к ней, возвращается и подходит к другой дверце. Очень часто животное колеблется перед выполнением реакции подхода к дверце. Можно предполагать, что на этом этапе обучения решение данной задачи достигло уровня, когда животное начинает использовать разные раздражители для выполнения реакции побегки, но их дифференцировка еще не полная. Оказалось, что в тестах З и Н+З, в которых применяются сильные зрительные раздражители, крысы с повреждением септума (разница статистически достоверна: тест З при дифференцировке $P < 0,001$, при переделке $P < 0,01$; тест Н+З при дифференцировке $P < 0,05$, при переделке $P < 0,001$) выполняют гораздо больше неполных ошибочных реакций, чем нормальные крысы. В тесте Н-З, в котором нет зрительных раздражителей, нет разницы в количестве этих реакций между нормальными и септальными крысами. В тесте Н, в котором применяются слабые зрительные раздражители, разница между нормальными и септальными крысами появляется только при переделке ($P < 0,005$). Это показывает, что чувствительность к зрительным раздражителям у септальных крыс действительно выше, чем у нормальных, но она не помогает в решении задачи, базирующейся на использовании этих раздражителей.

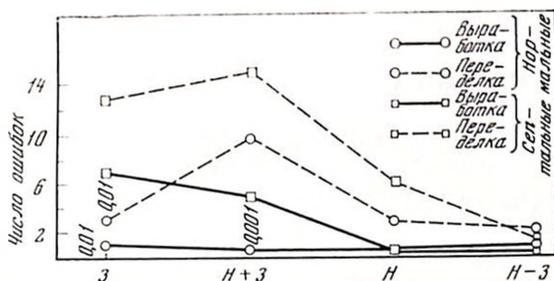
Два следующих показателя были использованы для анализа процесса торможений у нормальных и септальных крыс. Число персеверативных ошибок показывает, как угасает выработанный рефлекс. Оказалось, что быстрота угасания у крыс септальных и нормальных не отличается во всех проведенных опытах. Таким

образом, процесс хронического торможения не нарушен после удаления септальной области.

На рис. 45 показано число повторяющихся ошибок в четырех опытах. Различия между нормальными и септальными крысами в количестве этих ошибок в тесте З наблюдаются как при дифференцировке ($P < 0,01$), так и при переделке ($P < 0,01$). В тесте Н+З различия наблюдаются только при переделке ($P < 0,001$). В тестах II и II-З различия не наблюдаются в числе этих ошибок между нормальными и септальными крысами как при выработке, так и при переделке направленных реакций. Из этого видно, что септальные крысы отличаются от нормальных только в таких задачах, в которых применяются сильные раздражители.

Рис. 45. Среднее число повторяемых ошибок в разных вариантах экспериментов

Обозначения те же, что на рис. 43



Если рассматривать повторяющиеся ошибки как показатель процесса острого угасания реакций, которые оказались неправильными в данной побегке, то можно предполагать, что септальные крысы хуже тормозят те реакции, которые базируются на ориентировочных реакциях на зрительный раздражитель.

Нам кажется, что септальная область включается в какую-то большую систему, модулирующую безусловные ориентировочные реакции на экстероцептивные раздражители.

АСИММЕТРИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ ПЕРЕДНЕГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ОДНОСТОРОННЕГО ВЫКЛЮЧЕНИЯ СОМАТО-СЕНСОРНЫХ ПУТЕЙ МОЗГОВОГО СТВОЛА

В предыдущие годы нами было высказано представление о том, что для формирования и реализаций условного рефлекса в центральной нервной системе существует целый ряд структурно-функциональных организаций (механизмов), имеющих неоднозначную пространственную локализацию [Любимов, 1976, 1977а, б, 1978]. Однако оставалось неясным, каким образом у интактных животных происходит избирательная функциональная мобилизация

всегда только одного из этих механизмов. Для того чтобы ответить на этот вопрос, необходимы соответствующие исследования функциональных взаимоотношений, которые складываются в пределах переднего мозга в условиях выключения отдельных центральных структурно-функциональных организаций условного рефлекса. В соответствии с этим цель нашей настоящей работы состояла в том, чтобы оценить структурно-функциональные взаимоотношения между структурами конечного и промежуточного мозга (коры больших полушарий и зрительных бугров), являющихся следствием перерезки сомато-сенсорных афферентных каналов, направляющихся в одну из половин головного мозга. Эта перерезка неизбежно приводит к выключению тех центральных структурно-функциональных организаций условного оборонительного рефлекса, которые формируются с их участием [Любимов, 1977а].

МЕТОДИКА

В работе было использовано 20 кошек и 5 обезьян. Кошки были разбиты на три группы. У первой группы кошек после нейрохирургической перерезки половины покрывки (tegmenum) среднего мозга на уровне перехода последнего в промежуточный мозг производилась выработка условных инструментальных оборонительных рефлексов в два этапа — сначала на одну, а затем на другую переднюю конечность. Тегментальная перерезка захватывала ретикулярную формацию, медиальную петлю, спино-таламический, спино-червико-таламический, спино-ретикуло-таламический, мозжечково-таламический, а также кортико-рубральный и кортико-ретикуло-спинальный пути [Любимов, 1969]. Животные обучались бить передней конечностью по предъявляемым мишеням одинакового размера. Мишени белого цвета служили положительными условными раздражителями, мишени черного цвета — отрицательными [Фокин, 1975]. У второй группы кошек и у обезьян производилось исследование вызванных электрических реакций в сомато-сенсорных зонах обеих полушарий (в I и II сомато-сенсорных зонах) в ответ на электрокожное раздражение передних конечностей до и после перерезки половины покрывки среднего мозга. У третьей группы кошек после тегментальной перерезки стереотаксически производилась имплантация электродов в симметричные структуры больших полушарий и зрительных бугров для оценки основной электрической активности в этих условиях [Jasper, Ajmone-Marsan, 1954].

Регистрация вызванных электрических реакций производилась в условиях острых опытов при нембуталовой анестезии (35 мг/кг).

Морфологический контроль тегментальных перерезок и местоположения электродов производился на обработанных по методу Инесса сериальных препаратах мозга подопытных животных. Вызванные электрические реакции после предварительного усиления (усилителями типа УБИ-02 и фирмы «Tektronix») регистрировали осциллографами типа С1-18 и фирмы «Tektronix». Ос-

повная электрическая активность исследуемых структур головного мозга животных регистрировалась электроэнцефалографом фирмы «Grass». Электрокожные раздражения производились электростимуляторами фирм «Disa multistim» и «Grass». Электрокожные раздражения (надпороговые) наносились через накладные биполярные электроды, фиксированные на тыльной стороне запястья конечностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При перерезке половины покрывки среднего мозга происходит резкое замедление (по сравнению с интактными животными) формирования условного инструментального оборонительного рефлекса передней конечности, контралатеральной теменной перерезке (рис. 46). В течение 15—25 опытных дней после операции (8—10 сочетаний условного и безусловного раздражителей в каждый опытный день) у животных не только вырабатывался условный инструментальный рефлекс с этой конечности, но и не было активных оборонительных реакций данной конечности на болевое раздражение электрическим током. При действии последнего животные производили оборонительные движения противоположной передней конечностью (чьи классические сомато-

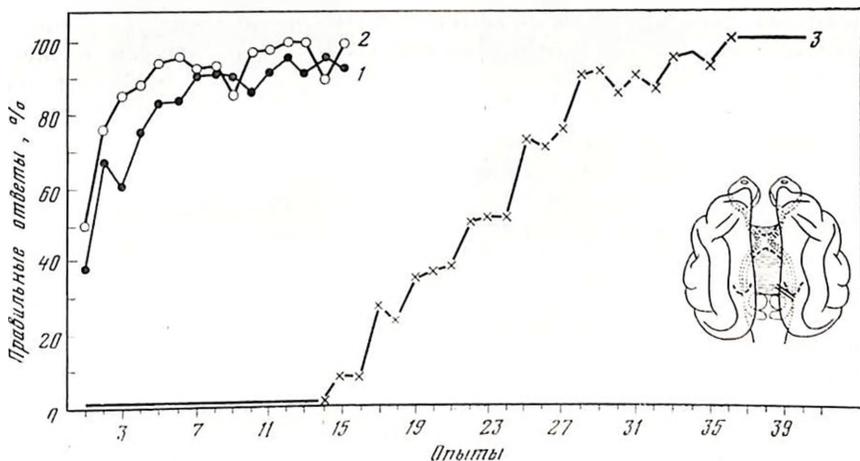


Рис. 46. Формирование условных инструментальных оборонительных рефлексов у интактных животных и у животных с перерезкой половины покрывки среднего мозга

Ордината — усредненный процент правильных ответов; абсцисса — опытные дни: 1 — усредненный (по пяти животным) график формирования условных рефлексов у интактных животных; 2 — усредненный (по пяти животным) график формирования условных рефлексов «на переднюю конечность», ипсилатеральную относительно срединного перерезки; 3 — усредненный (по четырем животным) график формирования условных рефлексов «на переднюю конечность», контралатеральную относительно перерезки. Схема операции справа

сенсорные пути были сохранены), изменяли положение тела или даже кусали зубами стержень, на котором были прикреплены раздражающие электроды. Ускорению выработки условного инструментального оборонительного рефлекса с передней конечности, контралатеральной тементальной перерезке, значительно содействовало фиксирование другой передней конечности к полу экспериментальной камеры.

Постепенно после указанного выше временного интервала у животных удавалось выработать условный инструментальный оборонительный рефлекс с передней конечности, контралатеральной по отношению к среднемозговой перерезке. На основании этого наблюдения можно высказать два предположения: 1) кроме классических, перекрещенных путей, кинестическая чувствительность проводится в направлении структур переднего мозга также и ипсилатеральными путями; 2) для функциональной мобилизации этих путей необходим определенный временной интервал.

Формирование у тех же животных условного инструментального оборонительного рефлекса с передней конечности ипсилатеральной по отношению к среднемозговой перерезке (чьи классические сомато-сенсорные пути были сохранены) происходит скорее, чем у интактных животных (см. рис. 46). На рис. 46 представлены две усредненные кривые формирования условных инструментальных оборонительных рефлексов с конечности, ипсилатеральной тементальной перерезке, у оперированных и интактных животных. Как видно на рисунке 70—80%-ный уровень правильных ответов у оперированных животных наблюдается уже на второй или третий опытный день, у интактных животных этот же уровень правильных ответов достигается к четвертому — пятому опытным дням. Кривая обучения оперированных животных существенно выше в течение первых шести опытных дней по сравнению с интактными ($P=0,01$, парный критерий Вилкоксона $T=14$).

Описанным выше различиям в темпах формирования условных инструментальных оборонительных рефлексов у оперированных животных по сравнению с интактными соответствуют специфические особенности вызванных электрических реакций в сомато-сенсорных зонах коры обоих полушарий у этих двух групп животных.

При перерезке половины покрышки среднего мозга у кошек в симметричных сомато-сенсорных зонах коры обоих полушарий (в I и II сомато-сенсорных зонах) происходит исчезновение так называемого раннего комплекса ответа, если электрическое раздражение приложено к передней конечности, контралатеральной по отношению к среднемозговой операции.

Ранний комплекс ответа у интактных животных представляет собой билатеральный ответ с латентным периодом 5—6 мс. Он имеет вид трех последовательно сменяющихся друг друга колебаний: первого — поверхностно-негативного, второго — поверхностно-позитивного и третьего — снова поверхностно-негативного. Ранний комплекс ответа завершается через 20 мс после нанесения

электрокожного раздражения [Любимов, Туров, Сканделидзе, 1978]. Вместо раннего комплекса ответа в сомато-сенсорных зонах обеих полушарий при раздражении контралатеральной передней конечности по отношению к месту операции регистрируется ответ с латентным периодом 18–20 мс. Этот ответ имеет 2 компонента. Первый его компонент является поверхностно-позитивным,

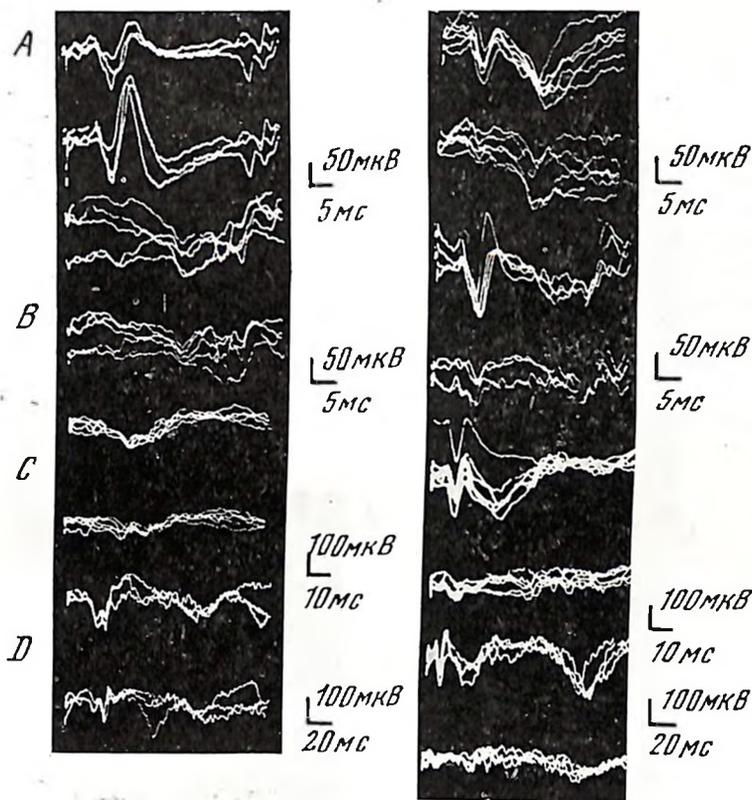
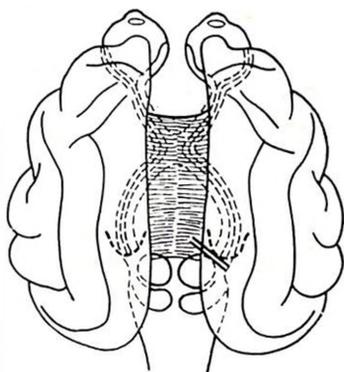


Рис. 47. Вызванные ответы в симметричных сомато-сенсорных зонах (представительство передней конечности) коры полушарий головного мозга при электрических раздражениях левой (левый ряд) и правой (правый ряд) передних конечностей у кошки до (A) и после (B, C, D) перерезки правой половины покрывки среднего мозга

Верхний луч — вызванные ответы в 1 сомато-сенсорной зоне левого полушария (нижняя часть *g. cruciatus post*); нижний луч — вызванные ответы в 1 сомато-сенсорной зоне правого полушария (отведение монополярное); отклонение луча вверх на этом и последующих рисунках обозначает электроотрицательность под активным электродом



а следующий за ним второй — поверхностно-негативным (рис. 47). Общая длительность этого оставшегося ответа составляет 46—60 мс, а амплитуда варьирует в пределах 50—100 мкВ. С точки зрения структурного происхождения рассматриваемый ответ может отражать проведение сомато-сенсорных возбуждений в неперекрещенных восходящих путях спино-ретикуло-таламической системы (спино-таламическая система, согласно большинству литературных данных, у хищных не выражена). С функциональной же точки зрения этот ответ может отражать не только болевые, но и кинестетические возбуждения в неклассических (ипсилатеральных на уровне мозгового ствола) восходящих сомато-сенсорных путях, так как у животных (как это нами было показано выше) возможно сформировать условный инструментальный оборонительный рефлекс с контралатеральной по отношению к средне-мозговой перерезке передней конечности.

Аналогичные отношения наблюдаются и у обезьян при перерезке половины покрывки среднего мозга. Эта перерезка блокирует ранний комплекс ответа в сомато-сенсорных зонах коры обоих полушарий при раздражении контралатеральной по отношению к стороне операции передней конечности (рис. 48). Следует отметить, что ранний комплекс ответа у обезьян в отличие от кошек завершается позднее, через 40—50 мс после нанесения электро-

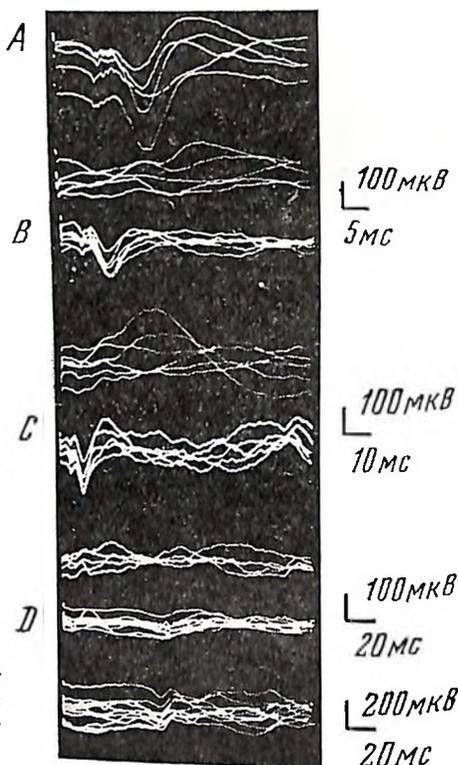
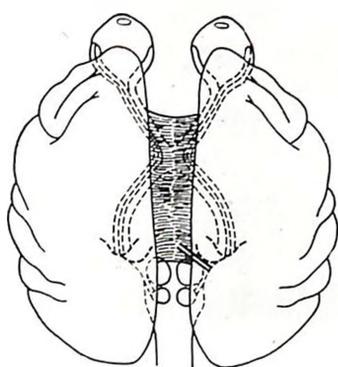


Рис. 48. Вызванные ответы в симметричных зонах (представительство передних конечностей) коры полушарий головного мозга при электрических раздражениях левой передней конечности у обезьяны до (A, B, C) и после (D) перерезки контралатеральной (правой) половины покрывки среднего мозга

Верхний луч — вызванные ответы в I сомато-сенсорной зоне правого полушария; нижний луч — вызванные ответы в I сомато-сенсорной зоне левого полушария

кожного раздражения. При раздражении контралатеральной по отношению к среднему мозговой перерезке передней конечности сохраняется двухкомпонентный ответ с латентным периодом около 60 мс. Однако он лучше выражен в сомато-сенсорных зонах ипсилатерального полушария.

При раздражении противоположной передней конечности на стороне перерезки половины среднего мозга картина вызванных ответов в сомато-сенсорных зонах обоих полушарий существенно изменяется. Она сравнима с тем, что наблюдается у интактных животных. Однако по сравнению с интактными животными в раннем комплексе ответа можно отметить некоторые специфические из-

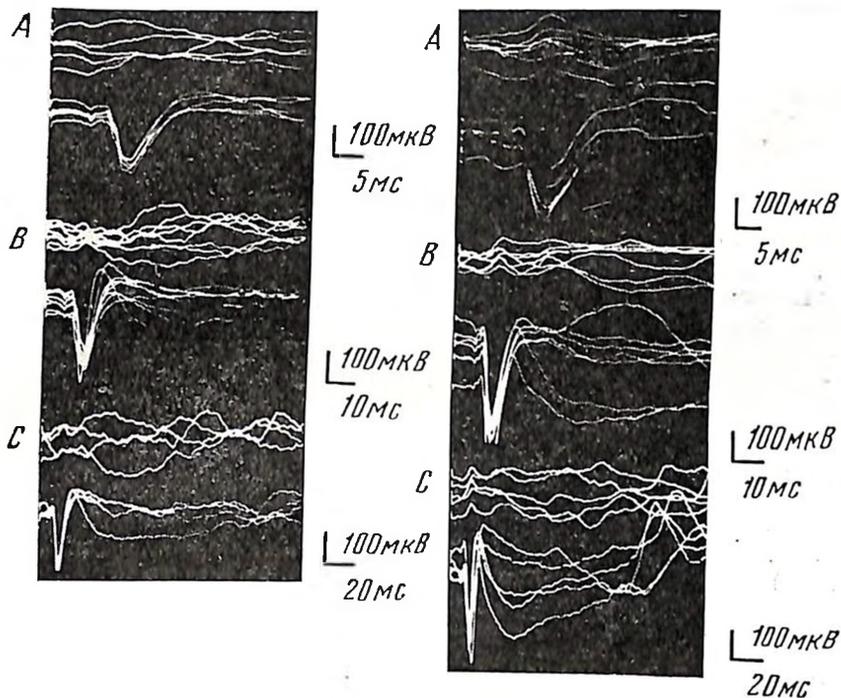
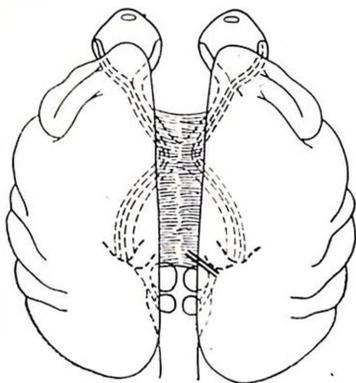


Рис. 49. Вызванные ответы в симметричных I сомато-сенсорных зонах (представительство передних конечностей) коры больших полушарий головного мозга при электрических раздражениях правой передней конечности у обезьяны до (левый ряд) и после (правый ряд) перерезки ипсилатеральной (правой) половины покрышки среднего мозга

Остальные обозначения те же, что на рис. 48



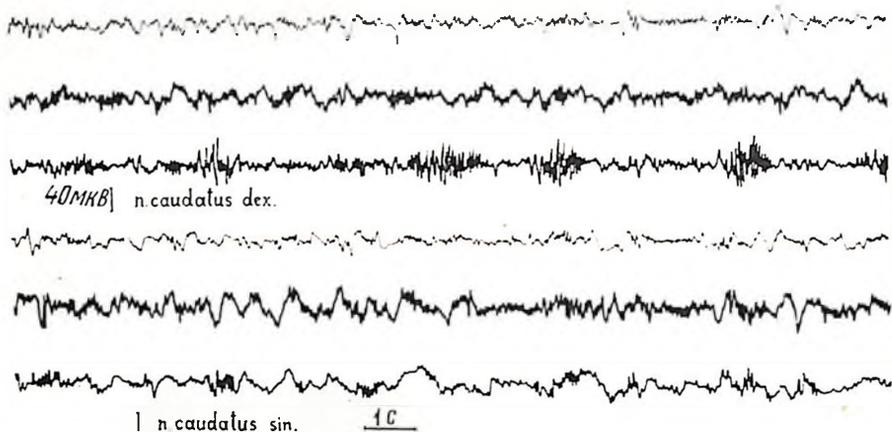


Рис. 50. Электрическая активность в различных структурах головного мозга кошки в условиях перерезки правой половины покрывки среднего мозга. Отведение биполярное

менения. У кошек возрастает амплитуда первого и второго компонентов раннего комплекса ответа (см. рис. 47). У обезьян происходит аналогичное явление в сомато-сенсорных зонах контралатерального полушария по отношению к раздражаемой конечности и среднемозговой перерезке. В сомато-сенсорных зонах ипсилатерального полушария наблюдается также увеличение единственного, низкоамплитудного поверхностно-негативного компонента раннего комплекса ответа (рис. 49).

Таким образом, в условиях перерезки половины покрывки среднего мозга происходит не только блокирование ряда восходящих сомато-сенсорных влияний, что отражается в замедлении формирования соответствующих условных инструментальных оборонительных рефлексов и в выпадении отдельных компонентов вызванных ответов в коре головного мозга при раздражении контралатеральной передней конечности, но также наблюдается усиление функциональной активности афферентных каналов кожно-двигательного анализатора, оставшихся интактными в результате этой операции. Это последнее находит свое отражение в ускорении темпа формирования условных инструментальных оборонительных рефлексов с передней конечности, ипсилатеральной среднемозговой перерезке, и в увеличении амплитуды отдельных компонентов раннего комплекса ответа в сомато-сенсорной коре при электрическом раздражении этой же самой конечности. Усиление функциональной активности в условиях перерезки половины покрывки среднего мозга происходит не только в сомато-сенсорных структурах головного мозга, но и в ряде других структур за пределами кожно-двигательного анализатора.

При исследовании основной электрической активности в ряде симметричных структур переднего мозга у кошек в условиях перерезки половины покрывки среднего мозга нами было отмечено

усиление функциональной активности в хвостатом ядре на стороне среднемозговой перерезки. Веретенообразная активность выражена сильнее в хвостатом ядре на стороне перерезки половины покрышки среднего мозга (вспышки «веретен» достигают большей амплитуды и они продолжительнее) по сравнению с веретенообразной активностью в противоположном хвостатом ядре (рис. 50).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании были обнаружены два типа контрастных функциональных отношений в структурах переднего мозга у животных с перерезкой половины покрышки среднего мозга. Одни функциональные изменения свидетельствовали о замедлении процесса формирования условных инструментальных оборонительных рефлексов и о выпадении определенных афферентных проекций. Другая группа функциональных изменений отражала усиление функциональной активности ряда структур переднего мозга в условиях этой же перерезки. Если первый тип изменений можно было связать с выключением классических афферентных путей от соответствующей передней конечности, то второй тип функциональных изменений был для нас неожиданным и требовал специального анализа.

Предварительно нам представляется возможным высказать предположение о том, что в условиях перерезки половины покрышки среднего мозга происходит, кроме выключения соответствующих афферентных путей, блокирование восходящих в направлении переднего мозга, тормозных влияний. В результате блокирования этих тормозных влияний происходит увеличение возбудимости ряда структур переднего мозга, что находит свое отражение в ускорении формирования соответствующих условных рефлексов, в увеличении амплитуд отдельных компонентов вызванных ответов в сомато-сенсорной коре головного мозга, а также в усилении веретенообразной электрической активности в ипсилатеральном по отношению к операции хвостатом ядре. Сюда же можно добавить и полученные нами данные об уменьшении порогов безусловного оборонительного рефлекса передней конечности ипсилатеральной среднемозговой перерезки.

По-видимому, тормозные влияния, распространяющиеся из мозгового ствола к структурам переднего мозга, не являются строго латеральными, так как увеличение амплитуд компонентов вызванных ответов в сомато-сенсорных корковых структурах происходит двусторонне.

Нашему представлению о распространяющихся из мозгового ствола в направлении переднего мозга тормозных влияний соответствует ряд наблюдений [Buchwald et al., 1961; Hull et al., 1974] об угнетающем действии на веретенообразную электрическую активность хвостатого ядра ипсилатеральных раздражений ретикулярной формации среднего мозга у кошек и о возраста-

пии спайковой активности в нейрональных элементах хвостатого ядра при ипсилатеральном разрушении афферентных путей, восходящих из среднего мозга в межзачаточный мозг, в супранигральной области у обезьян.

Можно предположить, что существуют два типа тормозных влияний, распространяющихся из мозгового ствола к структурам переднего мозга. Одни тормозные влияния существуют постоянно, другие появляются при раздражении передней конечности. Эти последние тормозные влияния, сопровождающие активирование основных афферентных каналов связи кожно-двигательного анализатора, по-видимому, играют важную роль в блокировании тех афферентных каналов, а вместе с ними и тех центральных структурно-функциональных организаций условного оборонительного рефлекса, которые являются менее совершенными для организации двигательного акта.

ВЫВОДЫ

1. При перерезке половины покрывки среднего мозга у животных были обнаружены два типа контрастных функциональных изменений. Один из них был связан с ослаблением функциональной активности ряда структур переднего мозга и с выпадением отдельных афферентных проекций, другой отражал усиление функциональной активности структур переднего мозга.

2. Усиление функциональной активности ряда структур переднего мозга в условиях перерезки половины покрывки среднего мозга было интерпретировано нами блокированием тормозных влияний, распространяющихся в мозговом стволе в направлении переднего мозга.

ВЫСШАЯ НЕРВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ В ИЗОЛИРОВАННОМ БОЛЬШОМ МОЗГЕ КОШКИ С ПЕРЕРЕЗКОЙ СТВОЛА МОЗГА НА ПРЕТРИГЕМИНАЛЬНОМ УРОВНЕ

Претригеминальная кошка была описана Г. Морucci и его сотрудниками в Пизе двадцать лет тому назад [Batini et al., 1959]. Авторы перерезали мост непосредственно перед тригеминальными корешками и нашли, что изолированный большой мозг обнаруживает признаки бодрствования: кортикальная активность десинхронизировалась и кошка следила глазами за любым объектом, пересекающим ее поле зрения. Состояние бодрствования претригеминальной кошки были полностью подтверждено более поздними исследованиями, выполненными главным образом в моей лаборатории.

Описание свойств претригеминальной кошки и методические

указания можно найти в более ранних обзорах [Zernicki, 1968, 1974]. Настоящий обзор посвящен исследованию высшей нервной деятельности этого препарата. Данные последних лет [Ikegami et al., 1977; Michalski et al., 1977; Skolasinska et al., 1977; Zernicki et al., 1976, 1978; Mitros et al., 1976; Radil-Weiss et al., 1976] служат убедительным подтверждением гипотезы, что функция изолированного большого мозга претригеминальной кошки в основе своей нормальна.

ЦИКЛ СОН — БОДРСТВОВАНИЕ

У претригеминальной кошки различали четыре типа ЭЭГ:

Тип I. Почти непрерывная низковольтная активность, прерываемая с частотой менее 1 в минуту высоковольтными пачками длительностью 1 с.

Тип II. Высоковольтная активность перемежается в определенных соотношениях с низковольтной активностью.

Тип III. Высоковольтная активность перемежается с небольшим количеством (менее 30%) низковольтной активности. На кривых доминируют веретена, часто также представлены дельта-волны.

Тип IV. Высоковольтная активность с дельта-волнами, идущая почти непрерывно.

Эти типы ЭЭГ активности более или менее соответствуют ЭЭГ-паттернам интактной кошки в бодрствующем состоянии, в дремоте, в поверхностном и глубоком синхронизированном сне [Sterman et al., 1965; Ursin, 1968].

В острой стадии представлена только ЭЭГ активность первого и второго типов, каждая из них сохраняется длительный период (рис. 51). Реактивность к зрительным стимулам (при тестировании по прослеживающему рефлексу) обычно стабильна, но в ней обнаруживаются поразительные индивидуальные различия [Zernicki et al., 1967]. Только в 70% препаратов рефлекс зрительного слежения полноценен, а в 20% препаратов он abortивен и в 10% случаев отсутствует. Кроме того, приблизительно в 15% препаратов некоторые движения глаз наблюдались и после предъявления стимула [Zernicki, Dreher, 1965; Zernicki et al., 1966]. В сравнении с интактными кошками эти препараты гиперактивны. Можно заключить, что в острой стадии большинство препаратов бодрствует (возможно, они попеременно переходят от бодрости к дремоте), а некоторые препараты находятся в состоянии комы или полукомы.

Таким образом, в острой стадии ЭЭГ не является хорошим показателем состояния изолированного большого мозга.

В хронической стадии по-прежнему преобладает активность II типа, которая в среднем занимает около 45% времени (рис. 51).

Типы I, III, IV занимают соответственно около 30, 15, 10% времени. У данной кошки распределение во времени различных типов ЭЭГ паттернов, по-видимому, не меняется в течение хронической стадии, но чаще встречаются спонтанные изменения в типе

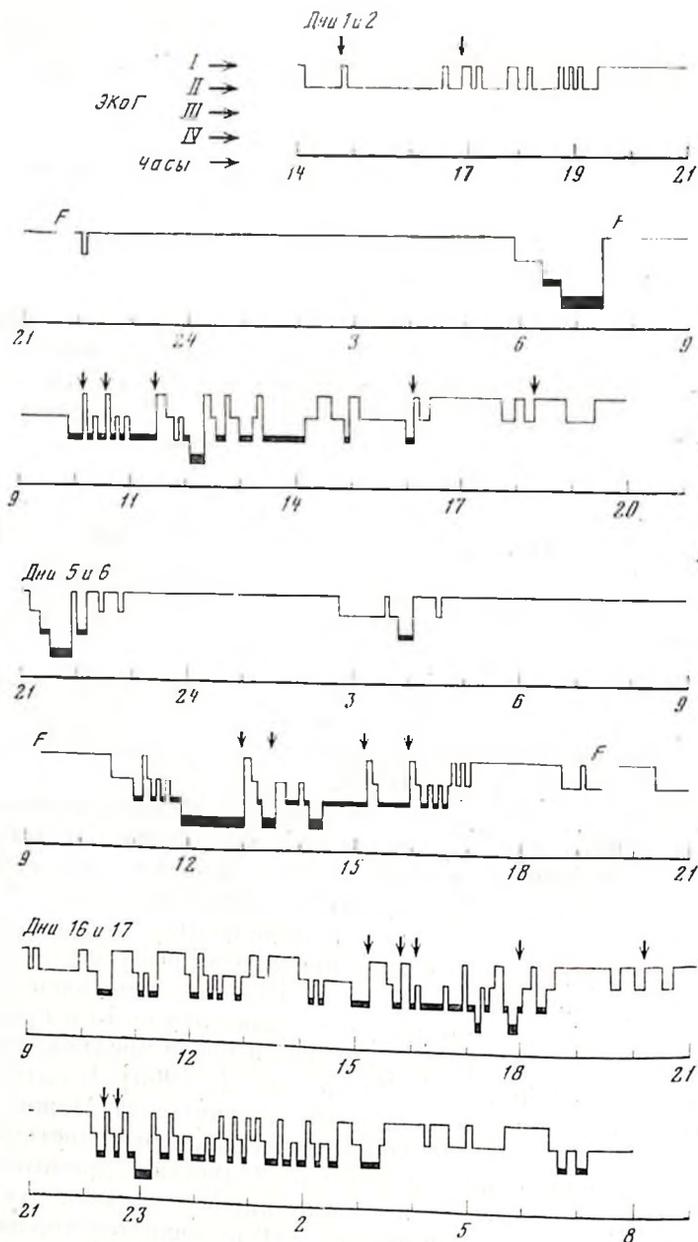


Рис. 51. Переходы между различными типами кортикальной активности. Показаны три опыта: первый опыт начинался через 2 ч после перерезки; глаза кошки были закрыты полосками, приклеенными к векам, их открывали только для предъявления зрительных стимулов; стрелки обозначают зрительный или обонятельный стимул, который вызывал сдвиг в типе ЭЭГ; неэффективные стимулы не показаны (например, в первой записи первого опыта в 14 ч 50 мин зрительный стимул вызывал переход типа II к типу I, что сопровождается зрительным прослеживающим рефлексом; F обозначает перерыв в серии для подкрепления пищи)

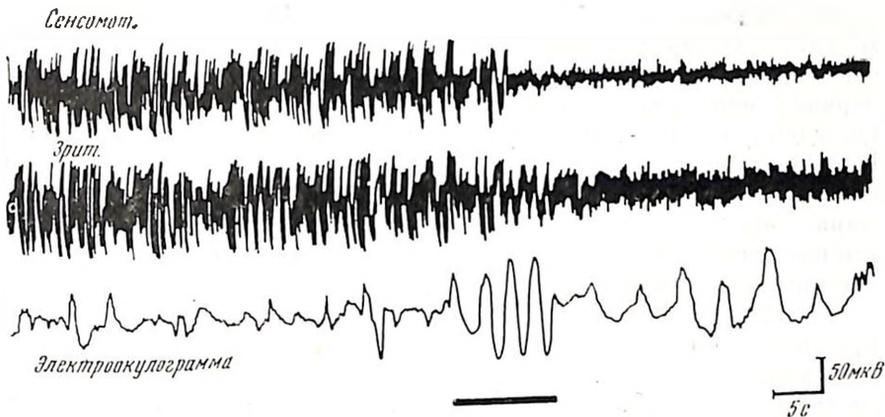


Рис. 52. Пробуждение хронического препарата зрительными стимулами

Полоску материи поднимали и опускали перед глазами кошки в течение 10 с (толстая линия); обратите внимание на исчезновение спонтанных движений глаз, наблюдающихся в хронической стадии во время прослеживающего рефлекса

ЭЭГ (см. рис. 51), приближаясь к частоте, наблюдаемой у интактной кошки [Serman et al., 1965; Ursin, 1968]. Как у интактной кошки, более синхронизированные типы ЭЭГ развиваются постепенно, а менее синхронизированные обычно появляются быстро. Поперечный диаметр зрачков составляет несколько миллиметров при активности I и II типов, а в каждом периоде ЭЭГ типов III и IV развивается щелевидный мидоз [Slosarska, Zernicki, 1969, 1971]. В течение активности I и II типов зрительный прослеживающий рефлекс обычно хорошо выражен [Slosarska, Zernicki, 1971]. Во время активности III и IV типов он обычно отсутствует или плохо выражен, но может быть иногда очень сильным, что указывает на бодрствующее состояние препарата (рис. 52).

Можно заключить, что у претригеминальной кошки в хронической стадии представлен истинный цикл сон — бодрствование и I—IV типы ЭЭГ более или менее выражают бодрое состояние, дремоту, поверхностный и глубокий синхронизированный сон соответственно. Это приводит к заключению, то цикл сон — бодрствование возникает в большом мозге и только контролируется восходящими системами ствола мозга [Moruzzi, 1972]. Однако следует отметить некоторые важные отличия от интактных кошек.

1. Десинхронизированный сон, вероятно, отсутствует. Самым сильным аргументом в пользу этого служит то, что при активности I типа зрительный прослеживающий рефлекс обычно хорошо выражен. Кроме того, отсутствуют быстрые движения глаз, типичные для синхронизированного сна интактной кошки. Претригеминальная перерезка, разумеется, уничтожает влияние на большой мозг центра моста, ответственного за десинхронизированный сон.

2. Доля синхронизированного сна значительно уменьшена [Ursin, 1968]. Возможно, это вызвано устранением дезактивиру-

ющих влияний, идущих из нижней части ствола мозга [Moguzzi, 1972]. Интересно, однако, что количество сна не восстанавливается в процессе хронического состояния, в то время как высшая черновая деятельность большого мозга остается хорошей. Возможно, изолированный большой мозг требует меньшего количества сна. В этом отношении интересно, что в хроническом низком *serveau isolé* количество синхронизированного сна меньше, чем у претригеминальной кошки [Slosarska, Zernicki, 1973]. Мы также знаем, что изоляция мозга от внешних стимулов не обязательно сопровождается увеличением количества сна:

а) обширная сенсорная деафферентация кошки, хотя и сокращает в сильной степени состояние бодрости, но, главным образом, усиливает состояние дремоты, а не синхронизированный и десинхронизированный сон [Vital-Durand, Michel, 1971];

б) котят, выращенные в изолированной, обедненной среде, спят значительно меньше, чем котята того же помета, выращенные в нормальных условиях [McGinty, 1971].

3. Существуют отчетливые индивидуальные различия распределения времени между бодрствованием и сном [Sterman et al., 1965; Ursin, 1968]. Эти различия не зависят от уровня перерезки ствола мозга, в среднем данные для препаратов среднего мозга и переднего мозга сходны [Slosarska, Zernicki, 1969; Zernicki et al., 1967].

Возможно, в передней части мозга активирующие и дезактивирующие структуры перемешаны, та или иная перерезка влияет на них в разной степени.

4. Циркадный ритм сон—бодрствование отсутствует. Состояние бодрствования претригеминальной кошки не зависит от обонятельных и зрительных входов. Комбинированная зрительная и обонятельная деафферентация вызывает синхронизацию ЭЭГ, продолжающуюся только сутки [Arduini, Hirao, 1959; Batini et al., 1959].

ОРИЕНТИРОВОЧНЫЕ РЕФЛЕКСЫ

Изолированный большой мозг претригеминальной кошки управляет некоторыми движениями глаз. Они являются важными компонентами ориентировочного рефлекса у интактной кошки и, вероятно, составляют истинный ориентировочный рефлекс и у претригеминальной кошки. Зрительный стимул, например движение объекта перед глазами, вызывает ответ, состоящий из нескольких компонентов.

1. Рефлекс вертикального слежения [Batini et al., 1959; Dreher, Zernicki, 1969; Michalski et al., 1977; Zernicki, Dreher, 1965; Zernicki et al., 1966], рефлекс горизонтального слежения отсутствует, так как центр горизонтальных глазных движений локализован близко к *nucleus abducens*, т. е. за перерезкой.

2. Расширение зрачка [Affani et al., 1962].

3. Аккомодация глаз [Elul, Marchiafava, 1964].

4. Кортикальная ЭЭГ пробуждения [Affani et al., 1962].

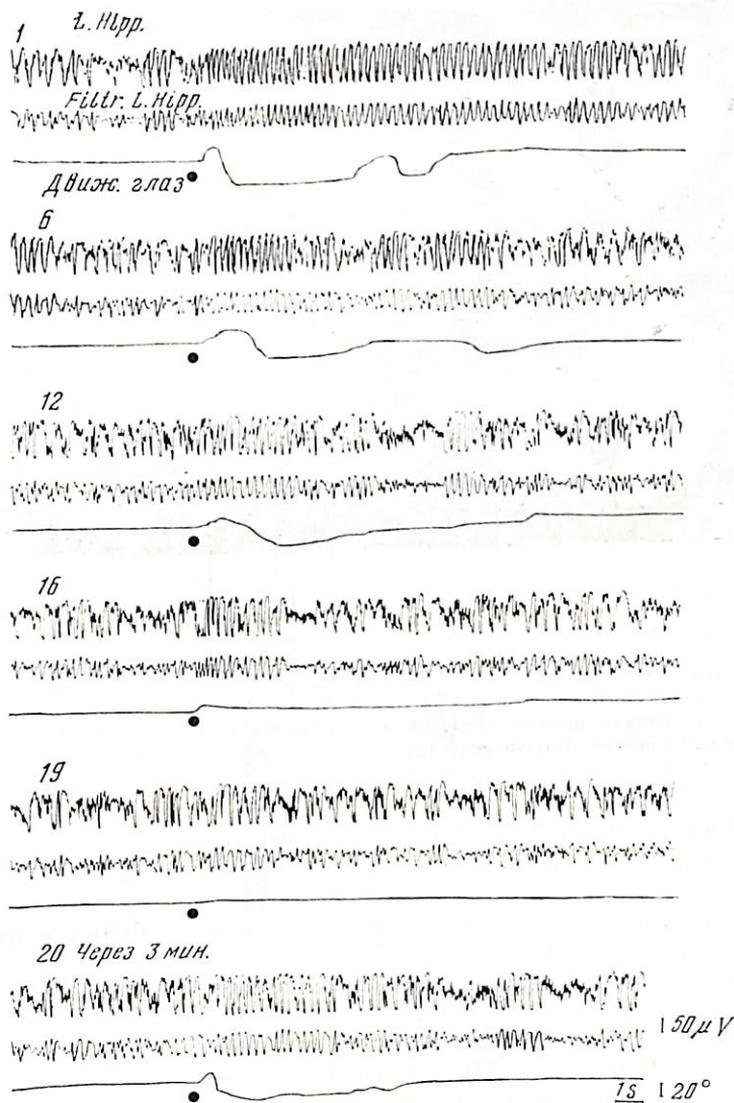


Рис. 53. Привыкание гиппокампального тэта-ответа и прослеживающего рефлекса на щетку, опускаемую вручную

Записывалась чистая и пропущенная через фильтры ЭЭГ гиппокампа; черные точки отмечают предъявления щетки, которую кошка каждый раз видит в течение 4 с; интервалы между сериями — 30 с. Острый препарат. Обратите внимание на то, что длительность тэта-ответа более или менее соответствовала длительности движений глаз; в применении 1 оба ответа длились несколько секунд; глаза делали саккадическое движение вверх и следовали за объектом плавно вниз; после исчезновения объекта кошка еще смотрела вниз в течение нескольких секунд и затем делала несколько добавочных движений; в применении 19 тэта-ответ и движения глаз ослабевали, но восстанавливались спонтанно после трехминутного перерыва (20-е применение)

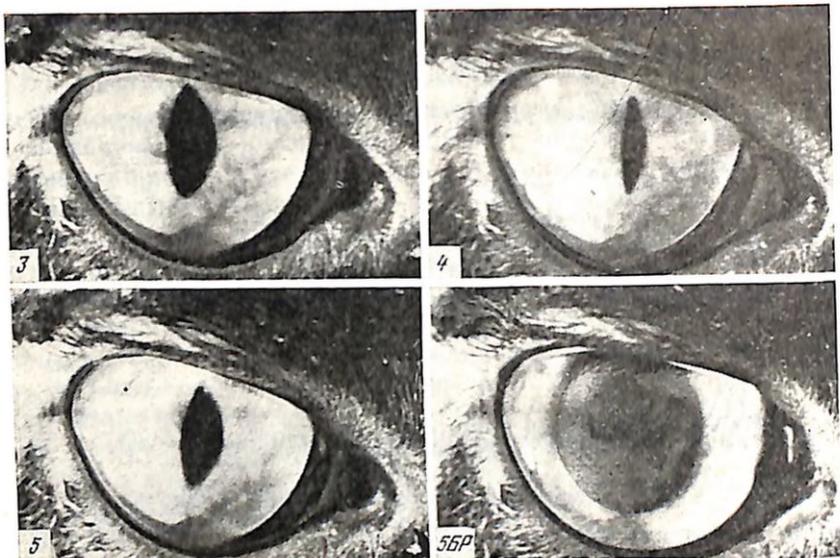


Рис. 54. Дифференцировка по расширению зрачка на два зрительных стимула

Три последовательных применения из седьмого опыта; расширение зрачка вызвано УС+, даваемым в 3 и 5 применениях, а не УС-, даваемым в 4 применении; УС+ — прерывистый свет, который изначально не вызывал зрачкового ответа, а УС- — вращение маленького черного креста, который изначально вызывал расширение зрачка; оба стимула предъявлялись близко к точке фиксации препарата в локте; справа внизу показан безусловный зрачковый ответ в 5-м применении. Полухромический препарат

5. Гиппокампиальный ЭЭГ ответ, состоящий обычно в увеличении регулярности и частоты тэта-активности [Radil-Weiss et al., 1976].

6. Увеличение мозгового кровообращения, особенно в зрительной коре [Scolasinska et al., 1977].

При повторном предъявлении зрительного стимула все эти компоненты ориентировочного рефлекса быстро угасают (рис. 53) [Affani et al., 1962; Elul, Marchafava, 1964; Radil-Weiss et al., 1976; Skolasinska et al., 1977; Zernicki, Dreher, 1965; Zernicki et al., 1966]. Скорость угасания такая же, как у интактной кошки [Zernicki, Dreher, 1965; Zernicki et al., 1966]. Наблюдалось также хроническое угасание ориентировочного рефлекса.

Ориентировочные рефлексы на обонятельные стимулы исследованы менее детально. Наблюдалось несколько их компонентов: расширение зрачка, небольшие вертикальные движения глаз, реакция аккомодации на близкое расстояние и кортикальная реакция пробуждения [Elul, Marchafava, 1964; Zernicki et al., 1967]. Реакции быстро угасали с повторением стимула.

ВЫРАБОТКА УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА

У претригеминальной кошки легко можно выработать классические условные рефлексы. В острых опытах Д. Аффани и соавторов [Affani et al., 1962] условным стимулом был слабый ритмический свет, который до выработки почти не вызывал реакции, а безусловным стимулом было раздражение гипоталамической перифорникальной области, вызывающее реакцию расширения зрачка и кортикальную реакцию пробуждения в ЭЭГ. Стойкое условное сужение зрачка и ЭЭГ реакция пробуждения устанавливались в течение нескольких опытов, т. е. так же быстро, как и у интактной кошки [Zernicki, 1964, 1974].

Этим авторам удалось также быстро выработать дифференцировку по расширению зрачка (рис. 54). В хронических препаратах

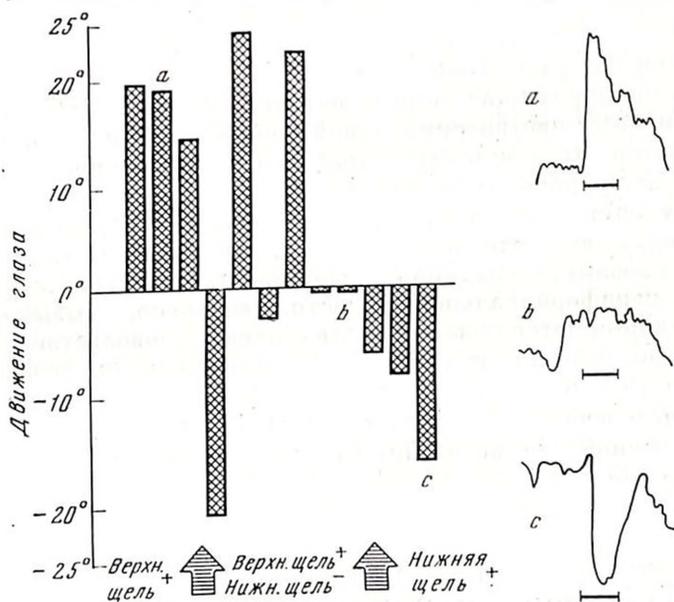


Рис. 55. Выработка дифференцировки к движениям глаз к верхней и нижней щелям

Щель (УС) появлялась на 20° выше или на 20° ниже среднего положения точки фиксации для глаза претригеминальной кошки в покое; БС было электрическое раздражение латерального гипоталамуса; после выработки дифференцировки (предъявление верхней щели подкреплялось, а нижней щели не подкреплялось) был установлен позитивный ответ на более низкую щель (переделка); начало выработки дифференцировки и процедуры переделки показаны стрелками; каждая полоска выражает амплитуду движений в четырех последовательных применениях; соответственно нулевое значение представляет собой положение глаза до предъявления стимула; движения на нижнюю щель показаны под горизонтальной осью; две последние полоски в течение периода дифференцировки представляют собой нулевые значения; при выработке дифференцировки верхняя и нижняя щели предъявлялись попеременно, но по техническим причинам записаны ответы только на один стимул; движения на верхнюю щель, когда записывались и усреднялись четыре реакции ответа на верхнюю щель, четыре ответа на нижнюю щель не учитывались и наоборот; справа (a, b, c) — исходные записи движений глаз

дифференцировка вырабатывалась на два маленьких объекта, расположенных очень близко и двигающихся в разных направлениях.

Недавно некоторые авторы [Ikegami et al., 1977; Shlaer, Myres, 1972; Zernicki et al., 1978] выработали инструментальные условные рефлексы в острых претригеминальных препаратах. Вертикальное движение глаз подкреплялось электрической стимуляцией области «наградки» в латеральном гипоталамусе. И положительные и дифференцировочные условные рефлексы образовывались быстро (рис. 55).

У претригеминальной кошки проприоцептивная обратная связь от наружных глазных мышц могла бы осуществляться только по глазодвигательным нервам, и мы знаем [Zernicki et al., 1978], что у кошек этот вход в лучшем случае незначительный. Таким образом, подтвердились прежние данные [Gorska, Jankowska, 1963] о том, что проприоцептивный вход не существует для выработки инструментальной реакции.

В целом настоящие данные показывают, что в изолированном большом мозге претригеминальной кошки способность к обучению сохраняется. Возможность выработки дифференцировки указывает на полноценность не только ассоциативного, но и перцептивного обучения, а также внутреннего торможения. Быстрота обучения показывает, что оно, вероятно, вызывается эмоционально. Иными словами, в описанных выше опытах электрическая стимуляция перифорникальной области, вероятно, вызывает боль, а стимуляция латерального гипоталамуса — удовольствие.

Можно себе представить, что поразительная независимость изолированного большого мозга от афферентации, свойственная также человеческому большому мозгу [Plum, Posner, 1966], окажется важной для медицины будущего и, возможно, уже важна для бионики.

КОРКОВОЕ ТОРМОЖЕНИЕ КАК ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ АДАПТИВНОЙ МОДУЛЯЦИИ ВЫСШИХ СЕНСОРНЫХ ФУНКЦИЙ

Хорошо известны огромные адаптивные возможности мозга человека и животных, и в частности пластичность высших зрительных функций. Большая литература содержит убедительные свидетельства высокой пластичности корковых нейронов в ранние сроки постнатального онтогенеза, что позволяет формировать по желанию те или иные детекторные характеристики их рецептивных полей (РП) в зависимости от избирательной зрительной тренировки [Stryker, Sherk, Leventhal, Hirsch, 1978; Singer, 1976].

Между тем общепринятая в настоящее время конвергенционная гипотеза формирования РП [Hubel, Wiesel, 1965] не позволя-

ет объяснить их пластические перестройки в зависимости от уровня адаптации [Шевелев, 1977; Шевелев, Вердеревская, 1979; Шевелев, Вердеревская, Марченко, 1974; Шевелев, Максимова, 1979; Шевелев, Марченко, 1979; Bisti et al., 1977; Sasaki et al., 1971], уровня бодрствования [Шевелев, Вердеревская, 1979; Donaldson, Nash, 1975], при незрительных воздействиях [Шевелев, Вердеревская, 1979], при избирательной зрительной тренировке у взрослого животного [Buissert, Imbert, 1976; Creutzfeldt, Heggelund, 1975], а также нестабильность карт РП во времени [Bear et al., 1971]. В течение ряда лет мы исследовали изменчивость РП нейронов зрительной коры кошки при изменении яркости адаптационного фона, а также при воздействиях, меняющих функциональное состояние животного [Шевелев, 1977; Шевелев, Вердеревская, 1979; Шевелев, Вердеревская, Марченко, 1979; Шевелев, Вердеревская, Марченко, Максимова, 1977].

Цель данной работы — привести ряд новых данных об адаптивной модуляции высших зрительных функций на нейронном и поведенческом [Каменкович, 1978; Мещеряков, 1977] уровнях их организации. При этом особое внимание уделено роли коркового торможения как основного, по нашим представлениям, механизма формообразования детекторных корковых РП и их изменения.

МЕТОДИКА

Нейрофизиологическая часть работы проведена в 131 остром опыте на пенаркотизированных обездвиженных мпорелаксантом кошках, находившихся на искусственном дыхании и термостатированных. Болевые точки инфильтровались локальным анестетиком продленного действия — целновокаином или лидокаином. Универсальный стимулятор [Шевелев, Марченко, Вальцев, 1976] позволял осуществлять монокулярное предъявление на белом экране в 1,5 м от глаза как вспыхивающих, так и движущихся изображений любой формы, размера, интенсивности и контраста с фоном. Направление, траектория и скорость движения стимулов, а также длительность их экспозиции менялись в широких пределах.

Экстраклеточная импульсная активность отводилась стеклянными или вольфрамовыми микроэлектродами от одиночных нейронов 17-го поля зрительной коры, контралатеральной стимуляции. Во время опыта производили анализ импульсации (анализатор КУТ-250М) путем построения ПСТ-гистограмм. Рецептивные поля нейронов оценивались тремя способами: 1) качественно при ручном картировании РП движением изображений по экрану; 2) статистически при реконструкции рельефа активности или порогового рельефа РП по серии ПСТГ, записанных при движении или мельканиях изображений в разных частях поля зрения; 3) путем экспресс-картирования РП изображением, движущимся по сканирующей экран траектории, и регистрации ак-

тивности нейрона методом яркостной модуляции луча осциллографа, причем траектория движения луча по экрану повторяла движение изображения [Мещеряков и др., 1977].

Всего в нейрофизиологических опытах детально исследована активность 426 нейронов.

Психофизиологические эксперименты проводились на взрослых здоровых испытуемых с нормальным зрением. Испытуемый сидел перед экраном, на котором с помощью того же стимулятора предъявлялись изображения геометрических фигур или букв с разной длительностью экспозиции или интенсивностью. Измерялось пороговое время предъявления или пороговая интенсивность, необходимые для опознания предъявленных изображений с некоторой избранной вероятностью (75% правильных ответов). Все полученные данные подвергались статистической обработке.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основным результатом проведенных исследований явилось обнаружение резких изменений в свойствах РП зрительных корковых нейронов и их детекторных характеристик при изменении уровня зрительной адаптации или уровня бодрствования животного, а также сдвиг параметров зрительного опознания у человека в адаптационной и условнорефлекторной ситуациях.

Адаптивные перестройки рецептивных полей корковых нейронов. Оказалось, что свыше 90% исследованных клеток резко перестраивают свои РП в зависимости от уровня адаптационного фона. Наиболее характерными изменениями РП, наблюдавшимися более чем у 2/3 нейронов, было их значительное расширение при переходе от световой к темновой адаптации (рис. 56). Характерно, что наиболее резко РП расширяются при снижении яркости адаптационного фона от дневного (фотопического) к переходному (мезопическому) уровню (ср. кадры В и Б на рис. 56). Дальнейшее снижение фона до крайне низкого скотопического уровня (практически — темноты) уже не приводит к столь резким перестройкам полей, как у нейронов *on*-типа с возбуждающими центрами РП (1 и 2), так и у клеток с тормозными центрами РП (см. рис. 56, 3, 4).

При тестировании РП нейронов надпороговыми интенсивностями стимулов при очень слабом фоне или в темноте существует возможность некоторого искусственного расширения полей за счет рассеивания света в глазных средах и по экрану. Чтобы исключить эти эффекты, в части опытов мы провели измерения рельефов чувствительности РП по пороговому критерию (рис. 57, А, Б). Видно, что в условиях темновой адаптации, представленные на рис. 57, А рельефы весьма широки (до 35%), причем часть из них отличается монотонным спадом чувствительности при удалении от центра РП, а другие имеют чередующиеся зоны повышенной и пониженной возбудимости в разных частях поля. Важно, что при переадаптации клетки от темноты к свету (см.

рис. 57, *B*) пороговый рельеф ее РП резко сужается за счет преимущественного резкого снижения световой чувствительности на периферии РП.

Статистическая оценка показывает, что в среднем размер РП при переходе от световой к темновой адаптации увеличивается более чем в 9 раз (рис. 57, *B, Г*), а корреляционный график (*Д*) позволяет установить, что при темновой адаптации РП увеличиваются у 63% исследованных нейронов, уменьшаются в 27% случаев и не изменяются у 10% клеток. При этом форма РП в большинстве случаев упрощается.

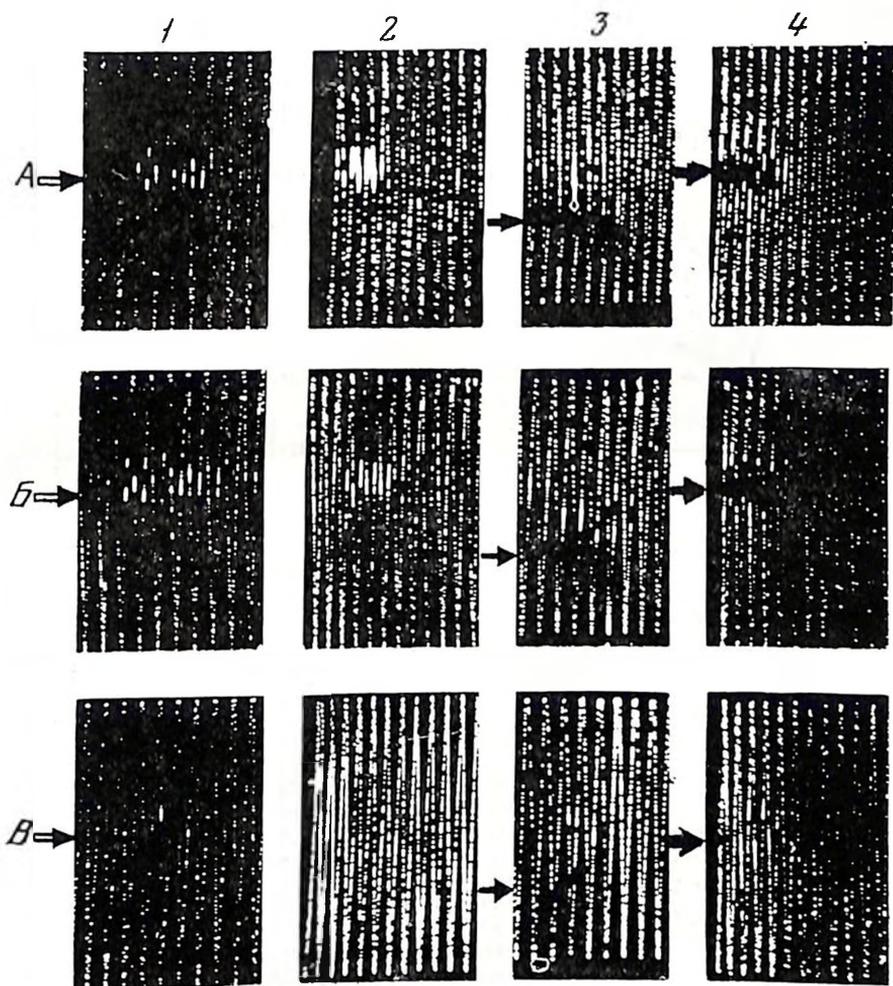


Рис. 56. Примеры экспресс-карт рецептивных полей четырех нейронов зрительной коры (1—4) на сканирующее движение световой полоски $1 \times 3^\circ$ при темновой (*A*), мезонической (*B*) и фотопической световой (*B*) адаптации. Показано положение возбуждательных зон — белые стрелки и тормозных зон РП — черные стрелки

Адаптационные изменения детекторных характеристик нейронов. Количественная оценка таких важнейших детекторных свойств нейронов зрительной коры, как их избирательность к ориентации оптимальной по размерам и локализации вспыхивающей полоски или к направлению движения через центр РП маленьких круглых пятен, производилась так, как показано на рис. 58, А. Оценивалась настройка по ориентации или дирекциональности (F_0), абсолютная (F_1) и относительная ширина настройки: $F_1:L$, где L — ширина всего диапазона, «разборчивость» характеристики ($R = A_1:A_2$) и совокупный показатель F , дающий обобщенную оценку нейрона как детектора данного признака изображения (табл. 4). При снижении адаптационного фона типичным для 2/3 нейронов было значительное ухудшение всех характеристик детектирования ориентаций и направлений движения (рис. 58, В). Особенно четко этот эффект выявился по показателю F (рис. 58, В). Характерно, что в темноте популяция нейронов в целом оказывается лучше приспособленной к оценке

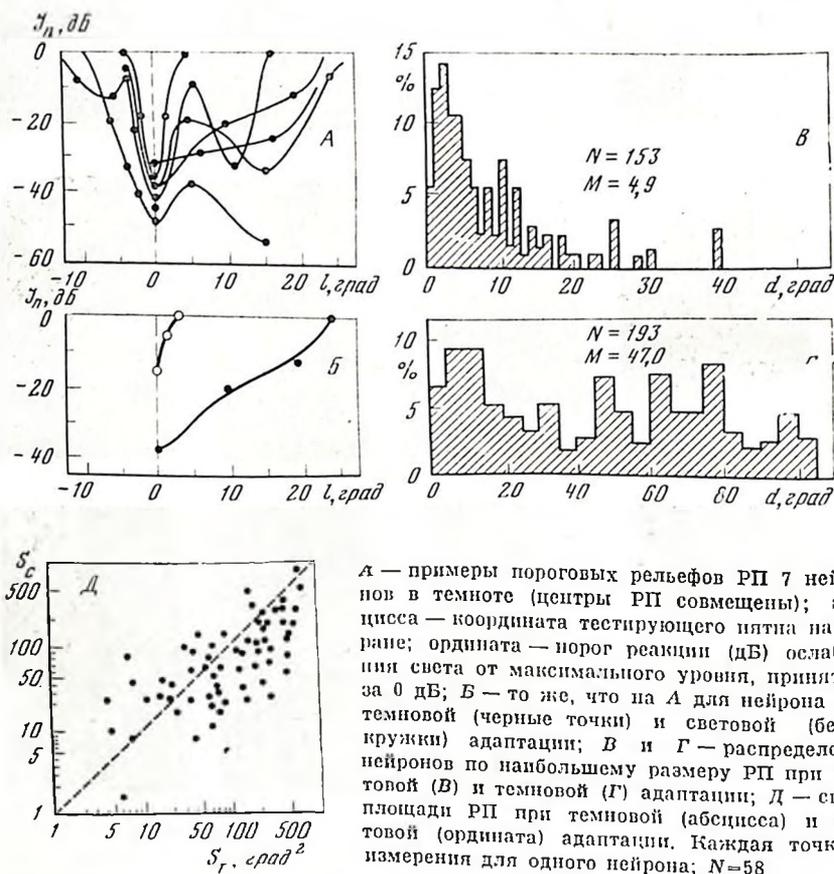


Рис. 57. Характеристики рецептивных полей нейронов зрительной коры при темновой и световой адаптации

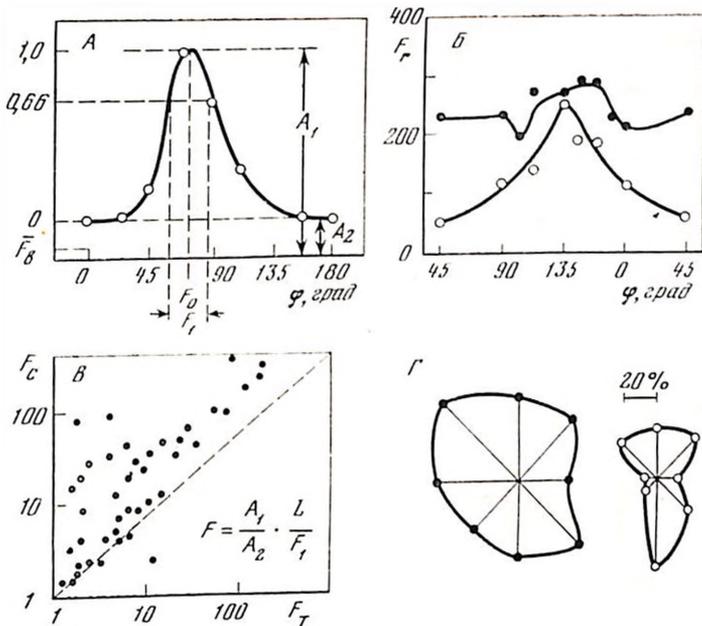


Рис. 58. Детекторные характеристики нейронов зрительной коры

А — показатели ориентационной (или дирекциональной) настройки нейрона, абсцисса — ориентация стимула, ордината — относительная величина реакции клетки (остальные объяснения см. в тексте); Б — пример перестройки ориентационной чувствительности при световой (белые кружки) и темновой (черные кружки) адаптации, по осям то же, что на А; В — связь обобщенного показателя ориентационной настройки 42 нейронов при темновой (абсцисса) и световой (ордината) адаптации; Г — оценка дирекциональной чувствительности популяции нейронов при темновой (черные) и световой (белые кружки) адаптации; по осям — вероятность наличия в популяции клеток с данной дирекциональностью

любых направлений движения, так как утрачивает специализацию, свойственную ей на свету (рис. 58, Г).

Перестройки РП при изменении уровня бодрствования животного. Повышение уровня бодрствования мы создавали подачей в угол закрытого для световой стимуляции глаза легкой струи воздуха, что приводило к эффекту активации ЭЭГ, а понижение уровня бодрствования по сравнению с контрольным состоянием вызывали введением кратковременно действующего наркотического вещества — сомбревина. На рис. 59, А видно, что после дутья РП нейрона перестраивается: возбудительный центр сжимается, а тормозная периферия расширяется. Статистическая оценка (рис. 59, Б) свидетельствует, что сужение центров РП происходит у 58% клеток, а расширение — у 41% (1), периферия РП (2) расширяется в 69% случаев. Дифференцированная оценка этих эффектов показала, что возбудительная зона расширяется после дутья в 2 раза реже, чем сжимается (3), а тормозная — наоборот (4). После введения наркотика возбуди-

Таблица 4

Адаптационные изменения ряда показателей ориентационной и дирекциональной чувствительности нейронов зрительной коры (средние значения и их ошибки)

Адаптация	число нейронов	Ориентационная настройка			число нейронов	Дирекциональная настройка		
		F ₁ , град.	R, отн. ед.	F, отн. ед.		F ₁ , град.	R, отн. ед.	F, отн. ед.
Темновая	24	63,4 ± 10,0	7,3 ± 1,5	45,7 ± 12,0	22	127,0 ± 12,9	2,1 ± 0,3	9,4 ± 1,8
Световая	24	28,3 ± 4,4	8,1 ± 1,4	81,9 ± 12,0	16	65,0 ± 9,2	3,6 ± 0,9	19,8 ± 2,6

Примечание. F₁ — ширина настройки, R — ее разборчивость, F — обобщенное качество детектора. По ориентационной настройке приведены данные для нейронов с ретикулярными полями простого и сверхсложного типов; по дирекциональной — данные измерений дирекциональности при скоростях движения стимула от 2 до 6 град/с.

тельная зона примерно в половине случаев сужалась или расширялась (5), а тормозная зона РП в 83% случаев значительно расширялась (6).

Изменение показателей зрительного опознавания у человека. Адаптационная зависимость порогового времени опознавания геометрических фигур (рис. 60, А) выявила повышение T_n при снижении яркости фона от сумеречных значений до нуля, что противоречит резкому повышению контраста в этом диапазоне.

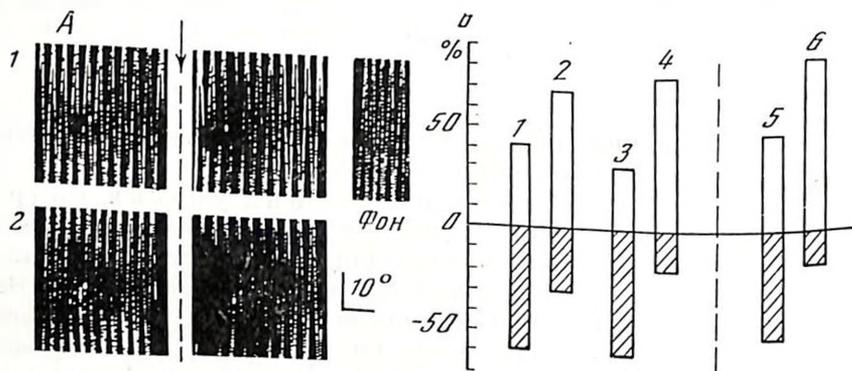


Рис. 59. Перестройки РП корковых нейронов при изменении уровня бодрствования

А — экспресс-карты РП нейрона в спокойном состоянии животного (слева) и после дутья в глаз (стрелка) при темновой (1) и световой (2) мезопической адаптации; Б — процент клеток, обнаруживших расширение (белые столбики) или сужение (заштрихованные столбики) РП, 1 — центры РП после дутья, 2 — периферия РП после дутья, 3 — возбудительные и 4 — тормозные центры РП после введения сомбрефина, 5 — возбудительные и 6 — тормозные центры РП после введения сомбрефина

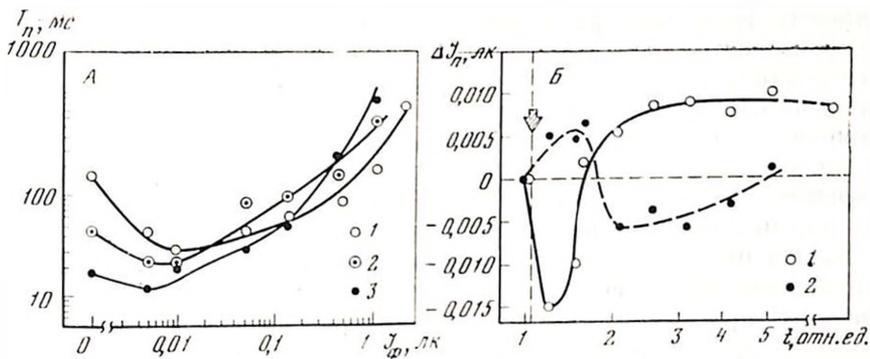


Рис. 60. Адаптивные перестройки зрительного опознания у человека

А — адаптационная зависимость (абсцисса — интенсивность фона) порогового времени экспозиции геометрических фигур (ордината) в трех последовательных опытах (1—3); Б — динамика порога опознания в изображении буквы (белые кружки) и порога ее обнаружения (черные кружки) в последовательных опытах (1—5 на абсциссе) после сочетания ее с электрокожным подкреплением (отмечено стрелкой; за 0 на ординате принят порог опознания и обнаружения контрольных букв). Средние данные для 5 испытуемых

То, что этот эффект не связан со снижением остроты зрения за счет перестроек РП на подкорковых уровнях, явствует из значительной тренируемости T_n в этом диапазоне: от опыта к опыту T_n снижается здесь от 180 до 18 мс. Еще более резко такая тренируемость этого показателя выявилась в опытах с выравненным контрастом, где перепад T_n от опыта к опыту достигал 800 мс.

Были поставлены опыты, в которых предъявление испытуемому одной из букв подкреплялось слабым (2, 5 порога) электрическим раздражением пальца руки, а изображения двух других букв оставались контрольными. Видно (рис. 60, Б), что после короткой серии из 10 таких сочетаний разница в пороге (по интенсивности) опознания подкреплявшейся буквы — существенно увеличивалась: опознание ее улучшалось на 1,5—3 ч, а затем, уже в конце первого опытного дня, порог повышался (такое ухудшение опознания сочетавшейся буквы можно было видеть и через месяц после первого опыта). Значительно более коротким и противоположным по фазе было изменение в этой ситуации порога обнаружения (2) или субвербального опознания, так как испытуемые явно дифференцировали буквы, хотя и не могли назвать их.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные свидетельствуют о значительной адаптивности высших зрительных функций на нейронном и поведенческом уровнях их организации. Основной вопрос, встающий перед исследователем: каковы нейрофизиологические механизмы этих перестроек, явно имеющих функциональное значение? Действительно, сужение возбудительных центров РП при адаптации

к яркому фону или при повышении уровня бодрствования может привести к столь важному в этих условиях улучшению зрительного различения и опознания. Противоположные эффекты также оправданны, так как в темноте, при сумеречном освещении и при дремотных состояниях основной задачей зрительной системы может стать улучшенное (благодаря большей пространственной и временной суммации в расширившихся РП) обнаружение слабых или медленно меняющихся сигналов.

Выявленное нами при исследовании пороговых рельефов РП резкое снижение световой чувствительности в периферических зонах РП при световой адаптации (см. рис. 57, Б) наряду с данными экспресс-картирования РП, прямо показавшего усиление торможения на периферии поля у большинства исследованных нейронов на световом фоне и при более напряженном бодрствовании (см. рис. 56, 59, А), говорит о ведущей роли пространственно специализированного коркового торможения в формировании и адаптивной модификации детекторных рецептивных полей корковых нейронов [Шевелев и др., 1974, 1977, 1979]. Если допустить, что в темноте этот тонический (так как он выявляется при околопороговых интенсивностях вспышек, недостаточных для развития фазического торможения) тормозный механизм активирован у большинства клеток крайне слабо и резко усиливается на свету, блокируя ставшие «лишними» в этих условиях боковые связи РП, то становятся понятными все накопленные сведения о пластических перестройках РП и о значительной адаптивности зрительных функций по поведенческим критериям.

Представляется, что тормозная блокировка или деблокировка лишних (или ставших ненужными) связей в коре может лежать в основе многих адаптивных процессов: формирования условно-рефлекторных связей, развития доминанты, а также онтогенетического совершенствования и пластичности высших церебральных функций.

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ХОД ВЫРАБОТКИ РЕФЛЕКСА ИЗБЕГАНИЯ

Попытка изучения процесса становления рефлекса избегания, а также выяснение влияния разных факторов на обучение рефлекса и выполнение условнорефлекторной реакции давно уже привлекают внимание исследователей. В ранних работах особое внимание уделялось значению временных факторов. Главной проблемой является вопрос оптимального промежутка между началом условного и безусловного раздражителей. Затем много внимания уделялось физической характеристике болевого безусловного раздражителя и приобретенной аверсивной природе условного стимула, а также морфологической структуре самого инструментального акта. Однако в большинстве опытов, посвященных этим

вопросам, точные методы измерения двигательной условной реакции использовались довольно мало. В большинстве экспериментов измерялась лишь частота выполнения двигательной реакции, а иногда вычислялась средняя арифметическая или медиана латентных периодов реакции. Анализ данных касался лишь критериального периода формирования условного рефлекса. Динамике процесса обучения и характеристике изменения поведения животного по ходу опытов не уделялось нужного внимания.

Учитывая, что подробный анализ хода обучения является необходимой предпосылкой для понимания механизма рефлекса избегания, мы сделали попытку изучения изменений ряда поведенческих показателей на очередных этапах становления и консолидации реакции избегания. Одновременно изучалось влияние факторов, которые предположительно оказывают влияние на процесс становления рефлекса. Исследовано влияние физической силы условных раздражителей, а также времени их изолированного действия. Во время анализа полученных данных мы обращали внимание не только на изменения медиальных или же средних арифметических латентных периодов, но и проследили наступающие во время тренировки изменения в распределении латентных периодов инструментальной реакции.

Обучение реакции избегания изучали на 30 кошках в двухфакторном эксперименте, в котором использовали 3-, 5-, 9-секундные интервалы между началом условного и безусловного раздражителей, а также применяли две интенсивности белого шума 70 или 50 дБ в качестве условного раздражителя. Инструментальной реакцией было нажатие лапой на педаль. Если эта реакция была выполнена во время изолированного действия условного стимула, она автоматически прекращала его действие и безусловный болевой раздражитель не подавался. В случае выполнения реакции избегания после включения болевого раздражителя, инструментальная реакция прерывала действие как условного, так и безусловного раздражителя. Опытная сессия состояла из десяти сочетаний, средний интервал между очередными пробами был 60 с.

Всех животных обучали до критерия 90 реакций избегания в 100 очередных пробах.

Полученные данные показывают, что чем короче период изолированного действия условного раздражителя, тем позднее достигался критерий обучения и тем короче были латентные периоды реакции в критериальном периоде (табл. 5).

Одновременно обнаружено, что интенсивность условного раздражителя оказывает незначительное влияние на скорость достижения критерия. В то же время выявилось существенное влияние интенсивности раздражителя на длину латентных периодов реакции. Результаты этих и ранее проведенных опытов свидетельствуют, что со снижением силы применяемого акустического раздражителя или же с уменьшением разницы между интенсивностью раздражителя и фона уменьшалась пропорция реакций избегания, выполняемых с наиболее короткими периодами.

Таблица 5

Число проб до критерия и средние медиальные латентные периоды инструментальных реакций в группах с разной интенсивностью белого шума и длиной периода изолированного действия условного раздражителя

Интенсивность условного раздражителя, дБ	Период изолированного действия условного раздражителя, с		
	3	5	9
	Число проб до критерия		
70	392	226	163
50	322	354	188
	Средние медиальные латентные периоды реакции в критериальных сессиях, с		
70	1,3	1,8	2,1
50	1,4	2,5	3,2

Эти данные относились к критериальному периоду, когда условный рефлекс избегания был хорошо упрочен. С целью вскрытия динамики процесса обучения реакции избегания произведен анализ хода выработки рефлекса избегания с использованием метода Винченца [Vincent, 1912]. На рис. 61 представлены кривые насыщения латентных периодов реакции в группах с применением условного раздражителя с одной интенсивностью (70 дБ), но с разной длиной периода изолированного его действия, а также в группах с одной длиной периода изолированного действия (5 с) условных раздражителей, но с разной интенсивностью.

Результаты этих опытов согласуются с двухфакторной теорией становления оборонительных инструментальных рефлексов и подтверждают предположение о том, что обучение реакции избегания является динамическим процессом, во время которого наступают как количественные, так и качественные изменения поведения животных. В первом периоде тренировки во всех опытных группах реакция избегания выполнялась с такой же вероятностью на целом протяжении периода изолированного действия условного раздражителя, несмотря на его продолжительность. Этот этап являлся фазой выработки классических оборонительных реакций, а также приобретения инструментальной реакции избавления. Инструментальные реакции в этом периоде отличались большой изменчивостью латентных периодов, но практически все эти реакции служили избавлению от страха и боли. В следующем периоде наступило совершенствование этих реакций, но большинство реакций избегания выполнялось непосредственно перед подачей безусловного раздражителя. Когда уровень выполнения реакций избегания был больше, чем 50%, тогда наблюдалось резкое увеличение количества реакций с короткими латентными периодами. Во время дальнейшей тренировки характер кривых насыщения латентных

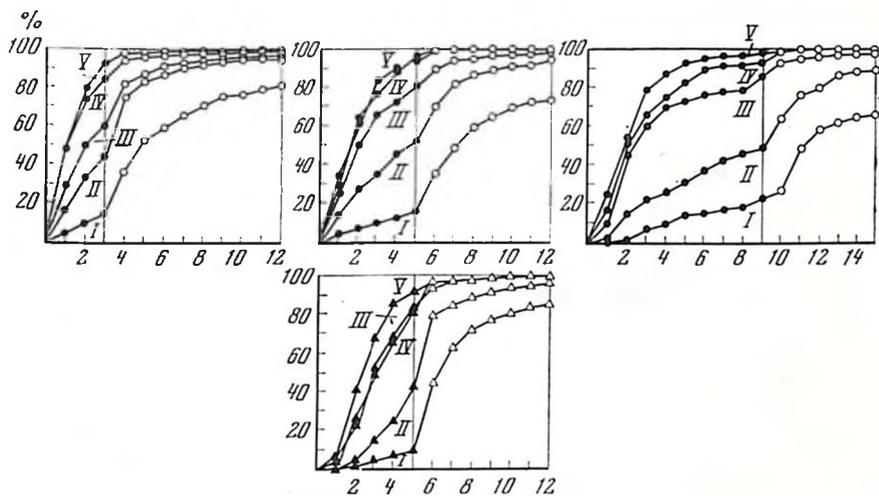


Рис. 61. Кривые насыщения латентных периодов инструментальной реакции в разных экспериментальных группах

Вверху — кривые насыщения латентных периодов реакции, выполняемой на условный раздражитель интенсивностью 70 дБ, но с разными периодами изолированного действия условного раздражителя; внизу — кривые насыщения латентных периодов реакции, выполняемой на условный раздражитель 50 дБ интенсивностью белого шума и с 5-секундным периодом изолированного действия; черные кружки и треугольники обозначают реакции избегания, белые — реакции убления; римские цифры относятся к очередным периодам тренировки; абсцисса — время после включения условного раздражителя; ордината — уровень выполнения реакции нажатия на рычаг в процентах

периодов инструментальных рефлексов не подвергался уже большим изменениям, хотя наблюдалось систематическое повышение частоты выполнения реакции избегания с короткими латентными периодами. Можно считать, что в двух последних этапах наступала консолидация выработанного рефлекса.

Как видно на рис. 61, в начале обучения интенсивность условного раздражителя не имела заметного влияния на выполнение реакции избегания. С другой стороны, вначале тренировки выступила существенная разница в длине латентных периодов инструментальных реакций в зависимости от периодов изолированного действия условного раздражителя. Чем короче был период между включением условного и безусловного раздражителей, тем короче были средние величины латентных периодов реакции. По ходу становления рефлекса избегания влияние изолированного действия условного стимула уменьшалось и в то же время значение физической силы условного раздражителя увеличивалось. Надо подчеркнуть, что влияние интенсивности условного раздражителя обнаруживается тогда, когда значительный процент реакций избегания выполняется с короткими латентными периодами. Различие во влиянии интенсивности слуховых раздражителей на коротко- и длиннлатентные реакции избегания, а также изменения в скорости выполнения реакции, наблюдаемые по ходу опытов, может

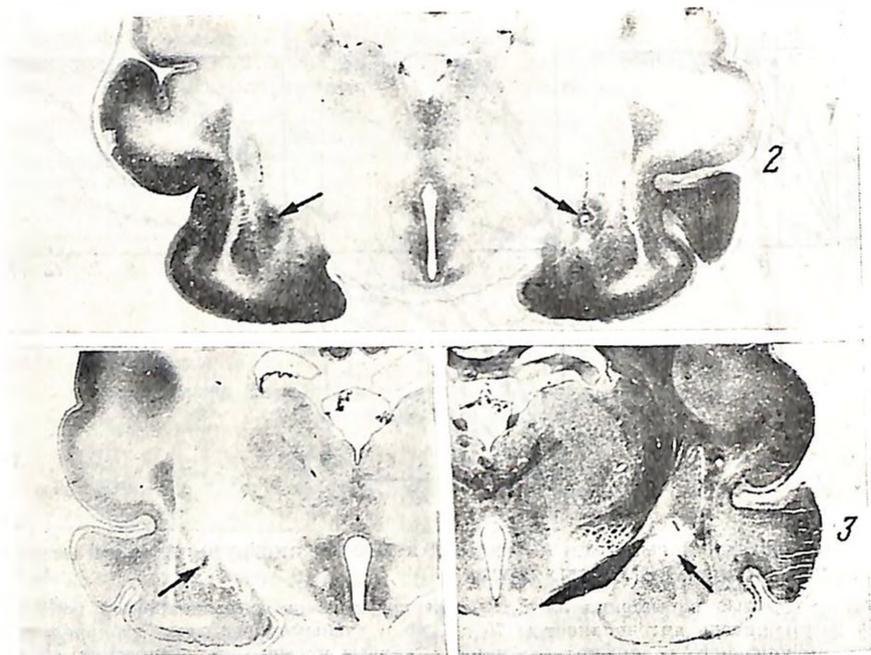


Рис. 62. Типичная локализация повреждений фрагмента центрального ядра миндалины у кошек группы 2 и 3

указывать на различные механизмы реакции избегания с короткими и длинными латентными периодами.

Такая гипотеза была выдвинута К. Зелиньским [Zielinski, 1972a, b, 1974, 1975], который считает, что реакция избегания с короткими латентными периодами в большой степени зависят от неспецифического возбуждения, возникающего в момент включения условного раздражителя. Их биологическая роль заключается в избегании не только боли, но и драйв-рефлекса страха. Наоборот, реакция избегания с длинными латентными периодами выполняется при полном развитии драйва страха, и они лишь прерывают это эмоциональное состояние. Если эта гипотеза является правильной, мы должны наблюдать сильное нарушение реакций избегания, выполняемых с длинными латентными периодами на фоне низкого уровня драйв-рефлекса страха.

На основе ранее проведенных нами опытов на крысах [Werka et al., 1978], а также по исследованиям других авторов [Fernandez le Molina, Hunsperger, 1959, 1962; Fonberg, 1963, 1968; Zbrozyna, 1963, 1972] снижение уровня драйв-рефлекса страха можно ожидать после электрокоагуляции дорсомедиальной части миндалины, в особенности ее центрального ядра.

В связи с этим проведены опыты на 17 кошках, в которых при помощи электрокоагуляции повреждалась дорсальнолатеральная часть центрального ядра (рис. 62), а затем у этих животных вырабатывали рефлекс избегания. Гистологический анализ показал,

что посторонние структуры не были нарушены. Тренировку проводили, используя методику, идентичную с ранее представленными опытами. В качестве условного раздражителя выбрали наиболее оптимальный белый шум интенсивностью 70 дБ и 5-секундный период изолированного действия. Кошки были разделены на три группы: неоперированные животные (группа 1), животные с началом тренировки через 35 дней после операции (группа 2), и животные с началом тренировки через 10 дней после операции (группа 3).

Разрушение фрагмента центрального ядра миндалины привело к значительному удлинению периода обучения реакции избегания до критерия 90% в 100 пробах. Быстрее всех обучались животные из контрольной группы, в среднем они требовали 176 сочетаний до критерия. У оперированных кошек этот показатель составил 263 сочетания в группе 2, 397 сочетаний в группе 3.

С целью изучения динамики изменения поведения животных во время тренировки сравнивался уровень выполнения реакции избегания в определенных по методу Винцента пяти очередных периодах тренировки. Статистический анализ показал, что группы не различались по уровню выполнения реакции избегания на очередных этапах тренировки до критерия. Однако у оперированных кошек наблюдалось значительное замедление реакции, о чем свидетельствуют кривые насыщения латентных периодов реакции в очередных пяти этапах тренировки (рис. 63).

В начальных периодах тренировки не обнаружено разницы в кривых насыщения латентных периодов реакции. Они выступили только в третьем периоде выработки рефлекса, когда его уровень достиг около 50% реакции избегания. В третьем периоде тренировки у всех животных наступило значительное укорочение латентных периодов инструментальных реакций. Это укорочение было сильнее всего выражено у контрольных животных, а слабее всего — у кошек с началом тренировки через 10 дней после операции. По ходу опытов разницы между отдельными группами увеличивались, достигая наиболее высокого уровня на последнем этапе тренировки. В этом периоде среднее из индивидуальных медиальных латентных периодов реакции составляло 1,4 с в контрольной группе, 2,0 с в группе, тренированной через 35 дней после операции, и 2,3 с в группе, тренированной через 10 дней после операции.

Сравнение кривых насыщения латентных периодов реакции, выполняемых в критериальном периоде тренировки, показало, что самая большая разница обнаружена в процессе реакции с латентными периодами, сходными со средними медиальными величинами (рис. 64). Это указывает, что у оперированных животных было уменьшено не только число реакций с короткими латентными периодами, но также число реакций избегания с более длинными латентными периодами, равными 3 и 4 с. Этот эффект особенно ярко выступил у кошек, тренированных через 10 дней после операции. У этих животных наблюдалось только около 80% реакций, выполняемых с латентными периодами короче чем 4 с, в то время

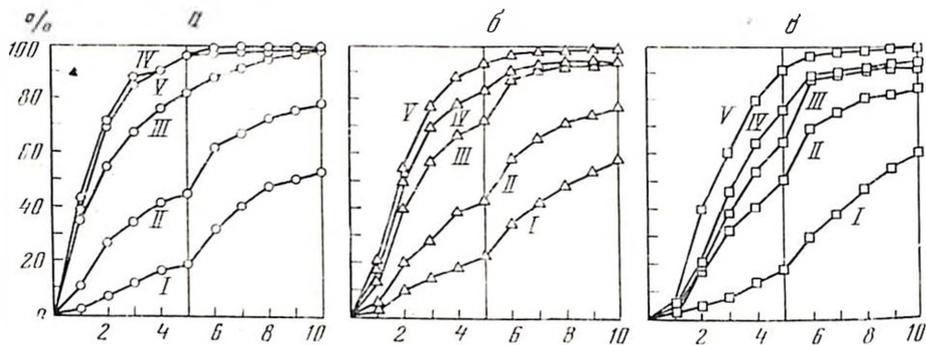


Рис. 63. Кривые насыщения латентных периодов инструментальной реакции у неоперированных и оперированных кошек

a — у неоперированных кошек (группа 1), *б* — у кошек с началом тренировки через 35 дней после операции (группа 2); *в* — у кошек, тренированных через 10 дней после операции (группа 3); римские цифры относятся к очередным периодам тренировки. Остальные обозначения те же, что на рис. 61

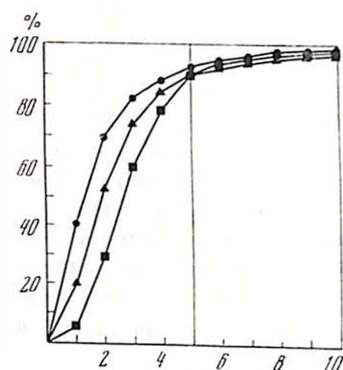


Рис. 64. Кривые насыщения латентных периодов инструментальной реакции, выполняемой в критериальных сессиях

Обозначения те же, что на рис. 61

как для контрольной группы этот показатель достигал величины 90%.

Полученные результаты указывают, что, согласно нашему предположению, разрушения дорсо-латеральной части центрального ядра миндаловидной железы нарушают выработку рефлекса избегания. Оказалось, что после этой лезии страдали реакции избегания, выполняемые как с короткими, так и с длинными латентными периодами. Возможно, что мотивация страха имеет более существенное значение для выполнения реакции избегания с короткими латентными периодами, чем мы это предполагали раньше. Однако надо помнить, что биологическая роль реакции избегания с короткими латентными периодами состоит в избегании страха. Поскольку после примененных лезий уровень страха понижен, о чем свидетельствует наблюдение за общим поведением животных, то неудивительно, что реакции избегания самого состояния страха тоже ослаблены. Мы надеемся решить этот вопрос в дальнейших опытах.

ПЛАСТИЧЕСКИЕ ПЕРЕСТРОЙКИ МЕЖНЕЙРОННЫХ ВЗАИМОТНОШЕНИЙ В ПРОЦЕССЕ ВЫРАБОТКИ ВРЕМЕННОЙ СВЯЗИ

Структурно-функциональное обеспечение сложного процесса формирования временной связи реализуется на различных уровнях организации мозга, причем каждому из них свойственны свои специфические закономерности обеспечения этого процесса, без понимания которых представления о механизмах замыкательной деятельности будут оставаться неполными. Несмотря на то что имеется большое количество фактов, свидетельствующих о многообразных изменениях клеточной активности в ходе выработки различных форм условнорефлекторной деятельности, общепринятой теории функционирования замыкательных механизмов на уровне нейронных сетей мозга пока не существует.

Современные теоретико-экспериментальные разработки упомянутой проблемы посвящены главным образом изучению синаптических [Костюк, 1972; Рабинович, 1975; Eccles, 1973] и нейрохимических [Силаков и др., 1977; Kandel, Spenser, 1968] механизмов выработки условного рефлекса, тогда как значительное количество фактов, относящихся к условнорефлекторным перестройкам импульсной активности, все еще остается вне рамок концептуального анализа. В какой-то мере данный пробел восполняется тем, что в последнее время ряд исследователей [Коган, 1972; Griffith, 1967] приступили к интенсивному изучению нейронных взаимодействий, развивающихся в пределах локальных объединений нервных клеток — нейронных ансамблей, пулов.

Экспериментальные данные последнего десятилетия позволяют сделать предположение о том, что процесс фиксации временной связи реализуется в результате деятельности большой совокупности нейронов, входящих в состав структур, включенных в центральную часть систем условного и безусловного рефлексов. Возникает естественный вопрос о формах взаимодействия нейрональных элементов между собой в процессе формирования условнорефлекторной связи. В большинстве ранее проведенных исследований межнейронных взаимодействий изучались закономерности изменений импульсной и волновой активности в пределах ЭКОГ диапазона или более высоких частот, приближающихся к временным параметрам синаптических процессов, а нейронные корреляты условнорефлекторных сдвигов уровня постоянного потенциала практически не исследовались. В то же время по данным ряда авторов в процессе выработки условного рефлекса регистрируются характерные медленные изменения колебаний уровня постоянного потенциала, связанные с формированием временной связи [Аладжалова, 1962; Швец, 1975]. Поэтому представляла интерес задача специального поиска длительнотекущих модуляций нейронной активности и межнейронных взаимодействий в процессе выработки временной связи.

В задачу проведенных исследований входило не только изучение динамики межнейронных взаимодействий зрительной и ассоциативной областей коры при выработке временной связи в модельных экспериментах, но и исследование влияния электрической стимуляции ряда лимбических структур на динамику межнейронных взаимодействий, а также воздействие медленных компонентов ЭКоГ на межнейронные взаимодействия.

В острых опытах на ненаркотизированных кошках, обездвиженных дилазином, с применением микроэлектродной внеклеточной регистрации нейрональной активности одновременно в зрительной (поле 17) и ассоциативной (поле 7) областях коры больших полушарий формировали индивидуально выработанные реакции у нейронов неокортекса, возникающие при прямой электрической стимуляции двух точек коры. Прямое электрическое раздражение коры проводили прямоугольными импульсами длительностью 0,2 мс, силой тока 20—1500 мкА. Частота следования импульсов составляла 0,1 Гц. Процедура опыта заключалась в следующем. Раздражающие биполярные корковые электроды располагались в зрительной области (поле 17) и в ассоциативной области (поле 7). Микроэлектроды для регистрации внеклеточной активности находились в 2—3 мм от раздражающих микроэлектродов в указанных выше областях. После обнаружения фоновоактивной клетки проводилось тестирование исследуемого нейрона путем электрической стимуляции указанных корковых областей. Та пара электродов, на раздражение которой хотя бы одна из регистрируемых клеток отвечала выраженной фазической реакцией, принималась за «безусловный раздражитель», другая пара корковых электродов, на раздражение которой не выявлялось изменения активности исследуемых клеток, принималась за «условный раздражитель». После этого проводилось сочетанное раздражение поверхности коры с интервалом между условным и безусловным раздражителями равным 150 мс. Интервалы между сочетанными раздражителями составляли 10 с. После 35—40 сочетанных раздражений применялось изолированное раздражение только через ту пару электродов, которая принималась за условный раздражитель. Наличие сохраняющейся закономерности в ответах исследуемых клеток на условный раздражитель, которая ранее до их совместного предъявления не наблюдалась, классифицировалась как проявление индивидуально выработанной реакции нейрона (обучение). Более подробно методика и ее особенности описаны ранее (Хананашвили и др., 1971).

Обработка импульсной активности осуществлялась на импульсном мультисканальном анализаторе LP 4840 и ЭВМ БЭСМ-6. Строились функции текущей средней частоты импульсной активности (время усреднения 400 мс и 1 с), препостстимульные гистограммы. Стационарные фрагменты активности нейронных пар (поля 7 и 17) обрабатывались методами спектрально-корреляционного анализа. Для каждого этапа эксперимента вычислялись оценки авто- и кросс-корреляционных функций и соответствующих

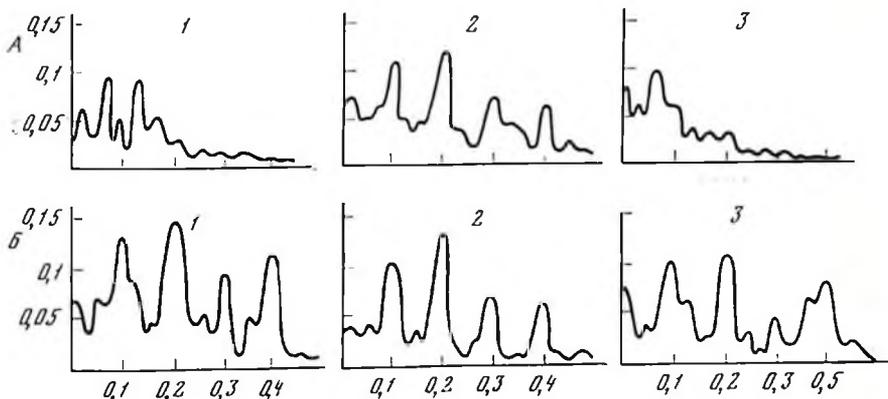


Рис. 65. Спектральные функции пиковой активности зрительной и ассоциативной коры до (А) и после (Б) цикла обусловливания

1 — спектры автокорреляционной функции ассоциативной коры; 2 — спектры автокорреляционной функции зрительной коры; 3 — спектры кросс-корреляционной функции ассоциативной и зрительной коры; абсцисса — частота, Гц; ордината — величина спектральной функции в условных единицах

им спектров мощности в диапазоне 0,01—0,5 Гц. Значимость изменений корреляционных функций определялась методами дисперсионного анализа с доверительными интервалами 0,05.

Анализ фоновой активности нейронных пар (один нейрон в зрительной коре, другой — в ассоциативной) обнаружил медленные модуляции этой активности (рис. 65, А), лежащие в пределах секундного и декасекундного диапазонов, что соответствует данным ряда исследований. Авто- и кросс-корреляционные зависимости импульсных потоков нейронов, зарегистрированных одновременно в зрительной и ассоциативной областях неокортекса, показал, что в процессе выработки временной связи у 16 из 68 нейронных пар формируются корреляционные отношения определенного вида, которые совпадают по своим частотным характеристикам с ритмом предъявляемых ранее сочетанных стимулов, а такие сохраняются в течение некоторого времени после прекращения стимуляции (от 3,6 до 14 мин) (рис. 65, Б). Эти взаимосвязи носят динамический характер, исчезают при угашении и вновь восстанавливаются, что весьма отличает их от тех взаимодействий, которые наблюдаются в генетически сформированных нейронных системах.

Для объяснения генезиса медленных колебаний изменения текущей средней частоты импульсной активности целесообразно привлечь гипотезы об участии в генерации таких колебаний уровня постоянного потенциала (Аладжалова, 1962; Илюхина, 1977; Швец, 1975]. Как указывается рядом авторов, различные колебания уровня постоянного потенциала в секундном и декасекундном диапазонах создают предпосылки для облегчения или блокирования циркуляции импульсов между отдельными участками мозга.

Полученные данные позволяют проводить аналогии между частотными характеристиками модуляции средней частоты нейронной активности и колебаниями уровня постоянного потенциала в процессе замыкания временной связи. Вероятно, медленные изменения уровня поляризации мембран нейронных и глиальных элементов оказывают модулирующее влияние на частотные характеристики импульсных разрядов. Увеличение взаимозависимости импульсных потоков, генерируемых нейронами, вовлеченными в формирование индивидуально вырабатываемых реакций, с нашей точки зрения, отражает формирование новых функциональных связей между ними. Весьма характерно, что наиболее сильно новые взаимосвязи выражены именно в том частотном диапазоне, который соответствует ритмике предъявления сочетанных стимулов.

Полученные данные позволяют также присоединиться к мнению других авторов [Mikhaltsev, 1978; Schmitt et al., 1976] согласно которому колебания медленного постоянного потенциала, способные модулировать текущую среднюю частоту импульсной активности, являются одним из кодов центральных нейронов, несущих определенную информационную нагрузку и отличных от другой формы кодирования, которая основана на специфическом образом построенной последовательности межимпульсных интервалов.

С целью исследования регулирующей роли лимбических структур — гиппокампа (после СА) и вентромедиального ядра гипоталамуса — на межнейрональные взаимодействия, формирующиеся в ходе выработки условных реакций нейронами зрительной и ассоциативной областей, в острых опытах на 14 животных проводилась электростимуляция вышеуказанных структур сериями прямоугольных импульсов длительностью 0,2 мс, силой тока 0,5—0,6 мА, частотой 50 Гц. Время стимуляции 1 ч. Частота следования серий 0,4 Гц.

Проведение обусловливания на фоне раздражения гиппокампа показало, что у отдельных нейронных пар отмечалось увеличение длительности удержания новых функциональных связей по сравнению с удержанием после обусловливания, проводимых без стимуляции гиппокампа (в среднем в 2—2,5 раза).

Определенный интерес представляет также тот факт, что после стимуляции гипоталамуса условные ответы появлялись у нейронов, которые не проявляли ранее способности фиксировать следы сочетанных раздражений. Это указывает на появление новых функциональных связей в исследованных нейронных парах. По-видимому, активация гипоталамуса вызывала увеличение количества нейрональных единиц, принимающих участие в обеспечении замыкания временной связи.

Полученные данные раскрывают возможные механизмы регуляции формирования временной связи: 1) увеличение длительности удержания следовых процессов и 2) вовлечение в обучающиеся нейронные системы «резервных» клеточных элементов. Эти данные свидетельствуют в пользу представления об участии лимбиче-

ской системы в процессах формирования и фиксации временной связи и указывают на роль восходящих лимбико-кортикальных путей в регуляции механизмов межнейронных взаимодействий в ходе пластических перестроек нейронных сетей.

Таким образом, в качестве одного из основных выводов настоящего исследования выдвигается следующее положение: процесс формирования временной связи на нейрональном уровне выражается в одновременном появлении фазных импульсных реакций на условный раздражитель, бывший до обусловливания неэффективным, и развитии периодических, длительно текущих функциональных взаимосвязей между нейронами, вовлеченными в сферу действия замыкательного механизма.

Описанные тонические перестройки средней частоты импульсации в исследованных парах нейронных элементов представляют особый интерес. Согласно концепции укороченных условных рефлексов [Купалов, 1949], в процессе сложной условнорефлекторной деятельности происходит циклическая смена состояний возбуждения и торможения в отдельных участках мозга. Данная смена функциональных состояний развивается по механизму временной связи, как это было показано в работах ряда физиологов [Муравьева, 1976]. По-видимому, выявленные периодические сдвиги средней частоты импульсации можно трактовать как нейрональное проявление укороченных условных рефлексов III типа — церебро-церебральных рефлексов, по терминологии П. С. Купалова [1947]. В рефлексах III типа появление определенного функционального состояния в какой-либо структуре мозга служит условным сигналом для наступления в определенный момент времени другого функционального состояния в той же самой структуре или структурах, с ней связанных. Если учесть, что в использованной нами биоэлектрической модели выработки временной связи условный и безусловный раздражители не вызывали никаких периферических эффектов, а, по-видимому, изменяли только функциональное состояние в стимулируемых точках мозга, то аналогия будет еще более полной.

Выявленные локальные сдвиги средней частоты разрядов могут являться отражением работы двух механизмов, организованных на базе длительно текущих системных процессов. Как было показано многочисленными экспериментами, проведенными с использованием классических поведенческих и секреторных условнорефлекторных методик, основной функцией длительно текущих первых процессов является подготовка организма к встрече с определенными условными и безусловными стимулами [Муравьева, 1976]. Подготовительная деятельность системных процессов подразделяется на два вида. Один из них — общий, когда уровень возбудимости и работоспособности ряда структур мозга приводится в соответствие с целой совокупностью раздражителей экспериментальной обстановки. Другой — локальный, подготавливающий функциональное состояние мозга к действию каждого конкретного стимула в общей программе условнорефлекторного

динамического стереотипа [Муравьева, 1976]. И тот и другой механизмы могут находить свое отражение в соответствующих сдвигах средней частоты импульсации нейронных единиц.

Несомненно, проведенные аналогии не могут являться исчерпывающим описанием всего многообразия нейронных коррелятивных тонических перестроек возбудимости центральной нервной системы, сопровождающих сложные процессы условнорефлекторного обучения. Однако полученные факты убедительно свидетельствуют в пользу перспективности дальнейшего экспериментального изучения вопроса о механизмах тонической регуляции деятельности мозга и соотношении тонических перестроек с другими механизмами, вовлекаемыми в реализацию целостного условнорефлекторного поведения.

Дальнейшее экспериментальное изучение этого вопроса нашло отражение в исследовании влияния электротонических процессов на импульсную активность нейронов неокортекса. Опыты проводились на животных, подвергшихся предварительной операции изоляции неокортекса одного полушария по методике, описанной ранее [Хананашвили, 1961], при которой прерывались афферентные влияния подкорковых структур и обеспечивался полный перерыв комиссуральных связей между корой левого и правого полушарий. На 9 взрослых кошках, обездвиженных диплацином, исследовалось влияние ЭКОГ зрительной области интактного полушария на импульсную активность зрительной области и области Клэра-Бишопа изолированной коры в темноте и при диффузной засветке сетчатки. К экспериментам приступали через 3—4 недели после операции изоляции коры. В зрительной области коры (area centralis) интактного и оперированного полушарий на глубине 0,5—1,0 мм устанавливался «мостик», представляющий собой одножильную проволоку из нержавеющей стали диаметром 150 мкм, покрытую лаковой изоляцией, с электролитически заточенными концами с обеих сторон, диаметр которых был равен 80—100 мкм. В середине «мостика» располагался тумблер, при помощи которого можно было размыкать или замыкать контакт между интактным и оперированным полушариями. Внеклеточная импульсная активность регистрировалась одновременно в зрительной и в области Клэра-Бишопа по общепринятым методикам. Для диффузного за света сетчатки применялись вспышки длительностью от 5 до 10 мс, подаваемые с частотой 0,8 Гц в условиях полной темноты.

Установлено, что при замыкании «мостика» без применения световой стимуляции отмечались только тонические сдвиги средней частоты импульсации некоторых нейронов (рис. 66), в то время как при замыкании «мостика» на фоне световой стимуляции отмечались как тонические, так и физические изменения импульсной активности (см. рис. 66, 67). У двух пар нейронов, элементы которых были расположены на значительном расстоянии друг от друга (в зрительной области и области Клэра-Бишопа), отмечалось возникновение синхронных физических реакций только в период, когда производилась диффузная засветка сетчатки при зам-

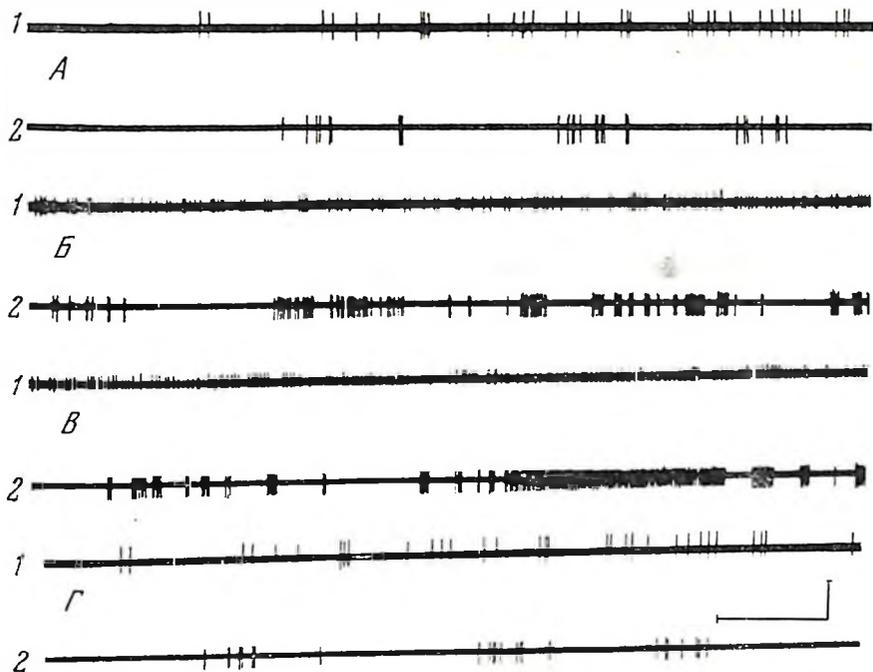


Рис. 66. Динамика импульсной активности в зрительной области и области Клэра-Бишопа нейронально-изолированной коры в различные периоды эксперимента

1 — импульсная активность нейрона в области Клэра-Бишопа; 2 — импульсная активность нейрона в зрительной области; А — период регистрации фоновых значений импульсной активности; Б — период регистрации фоновых значений импульсной активности при замкнутом «мостике» без световой стимуляции; В — период регистрации импульсной активности при замкнутом «мостике» на фоне световой стимуляции; Г — период регистрации импульсной активности после размыкания «мостика»; калибровка 1 мВ, 1 с

кнута «мостике» (рис. 67). Эти данные прямым образом указывают на модулирующее влияние ЭКоГ ипсилатерального полушария на импульсную активность нейронов изолированной коры. По нашему мнению, ведущая роль в таком влиянии принадлежит механизмам электротонической активации (в диапазоне спектра частот ЭКоГ) нейрональных элементов изолированной коры. Полученные данные подтверждают мнение ряда авторов (Беленков, 1967; Чирков, 1973; Эйди, 1975; Michaltsev, 1978; Schmitt et al., 1976] о существенной роли электрического поля в развитии несинаптических межнейронных взаимодействий.

Итак, на основании представленных данных, а также с учетом тех фактов, которые были получены рядом других исследователей, можно заключить, что выработка временной связи сопровождается формированием пространственно-временных паттернов медленных компонентов активности нейронов различных областей коры больших полушарий, что указывает на вовлечение вза-

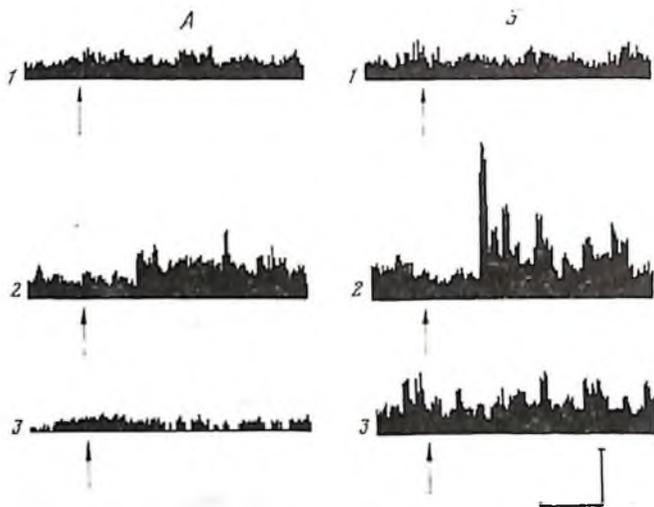


Рис. 67. Одновременное проявление фазических реакций у нейронов в зрительной области и области Клэра-Бишопа нейронально-изолированной коры при замкнутом «мостике» на фоне диффузной засветки сетчатки

А — импульсная активность нейрона в области Клэра-Бишопа; Б — импульсная активность нейрона в зрительной области; 1 — период регистрации импульсной активности до замыкания «мостика»; 2 — период регистрации импульсной активности при замкнутом «мостике» на фоне диффузной засветки сетчатки; 3 — период регистрации импульсной активности после размыкания «мостика»; стрелками обозначен момент предъявления вспышки; ширина каналов 20 мс; число наборов 30; калибровка 7 имп./с

мно удаленных нейронных единиц в процесс образования новых функциональных связей на базе пластических перестроек межнейронных взаимоотношений. Лимбические структуры оказывают непосредственное модулирующее влияние на межнейронные взаимодействия, обеспечивая регуляцию замыкательной функции мозга. Наряду с синаптическими процессами одним из факторов организации межнейронных взаимодействий является электротоническое влияние медленных биоэлектрических процессов мозга, которое, очевидно, также принимает участие в обеспечении замыкания временной связи.

СПЕКТРАЛЬНО-КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕОКОРТЕКСА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ПРОСТОЙ ВРЕМЕННОЙ СВЯЗИ

Основное свойство доминанты — отвечать на раздражители, ранее не имеющие к ней прямого отношения, ставит доминанту в разряд явлений, родственных условному рефлексу. Рассматривая доминанту как одну из форм проявления интегративной деятельности мозга, мы решили привлечь для ее исследования метод спектрально-корреляционного анализа электрической активности мозга, используемый М. П. Ливановым со своими сотрудниками [Ливанов и др., 1967; Ефремова, Труш, 1971; Ливанов, 1972] при исследовании условного рефлекса.

В качестве экспериментальной модели доминанты была взята доминанта позы, создаваемая в хронических условиях эксперимента поляризацией премоторной зоны коры большого мозга кролика [Хори, Ямагучи, 1974; Hori, Yamaguchi, 1975; Павлыгина и др., 1979]. Спектрально-корреляционный анализ одновременной записи электрической активности премоторной, моторной, теменной, зрительной зон правого и левого полушарий большого мозга проводился на ЭВМ.

МЕТОДИКА

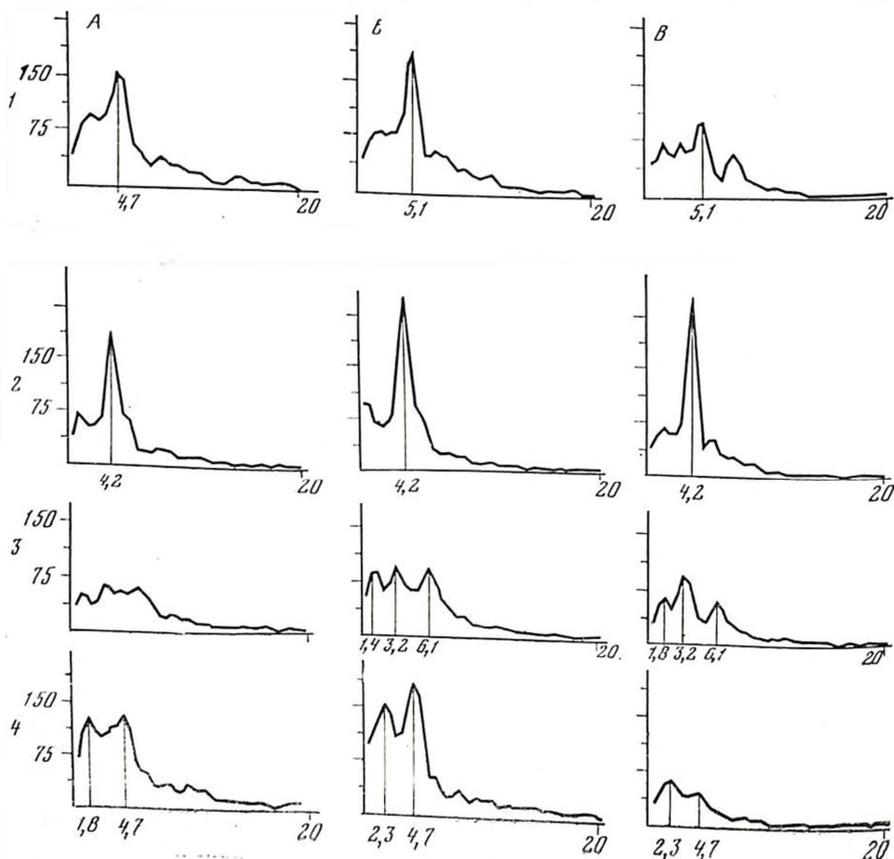
Работа проведена на 8 кроликах в 254 хронических экспериментах. Для записи ЭЭГ скальпированным животным вживляли в кость серебряные электроды диаметром 0,5 мм. В симметричные точки каждого полушария помещали по одному электроду в премоторную, моторную, теменную, зрительную зоны по соответствующим координатам на черепе по отношению к брегме и сагиттальному шву: $AP = -6$ мм, $D = 4$ мм, $AP = 1,5$ мм, $D = 2$ мм, $AP = 8$ мм, $D = 3$ мм, $AP = 14$ мм, $D = 3$ мм.

Регистрацию электрической активности осуществляли монополярно. Индифферентный электрод помещали на левом ухе животного. Для проведения поляризации вживляли в истонченную кость серебряный электрод (2 мм^2) над премоторной зоной правого полушария по координатам: $AP = -7$ мм, $D = 4$ мм. Точно такой же электрод помещали в симметричную точку левого полушария. Во время опыта животное находилось в лежачем положении в специальном станке, где оно слабо фиксировалось за лапы, а также ограничивались движения головы. Доминанта позы создавалась поляризацией премоторной зоны правого полушария анодом постоянного тока силой 5 мкА. Поляризацию проводили в течение 30 мин и повторяли в 19 последовательных опытных днях. Методика создания у кроликов доминанты позы в хронических условиях эксперимента подробно изложена в работе К. Ямагучи, Я. Хори [Hori, Yamaguchi, 1975]. Биопотенциалы различных зон коры регистрировали до поляризации, в первые

минуты после включения тока, в середине поляризации, перед выключением постоянного тока и через 2–3 мин после прекращения поляризации. Регистрацию электрической активности коры осуществляли на энцефалографе и на ленте восьмиканального магнитофона (Нихон Кохден). Биопотенциалы через аналого-дискретный преобразователь вводили в ЭВМ при частоте дискретизации по каждому каналу 0,46 Гц. Анализировали пять совокупностей четырехсекундных реализаций. Оценивали спектры мощности для каждой пары ЭЭГ в диапазоне 1–30 Гц. Оценки функций спектральной плотности и когерентности проводили при использовании алгоритма быстрого преобразования Фурье [Фролов, Соколов, 1977]. Было проанализировано 416 усредненных спектрограмм и 1352 функции когерентности с соответствующими функциями фазового угла кросс-спектра.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

После адаптации животных к обстановке проводили контрольные исследования для выявления возможной природной асимметрии позы. После часового пребывания кролика в станке оценива-



лось визуально положение передних лап, туловища, головы на сканке. Определялся мышечный тонус передних конечностей на сопротивление, которое они оказывали при попеременном их вытягивании вперед экспериментатором. Проводилась оценка двигательных реакций передних конечностей на хлопки, на прикосновение к носу, спине кролика. Для опытов с созданием доминанты были отобраны пять животных, имеющих позу симметрично. Остальные три кролика использовались в качестве контроля. В трех опытных днях у всех кроликов регистрировали биопотенциалы неокортекса без каких-либо воздействий на животное. Анализ фоновой активности показал, что, несмотря на изменчивый характер конфигурации спектрограмм, нет закономерных перестроек параметров от опыта к опыту. В ЭЭГ превалировал ритмический процесс в диапазоне тета-частот. Оценки когерентности между биопотенциалами близлежащих точек коры были значительными в широком диапазоне частот: от дельта до бета-1, наиболее высокие показатели были в диапазоне тета- и дельта-частот.

В опытах с применением постоянного тока тестирование на доминантное состояние проводили у животного дважды: до поляризации и после выключения постоянного тока.

Доминанта позы проявлялась в левостороннем положении на сканке лап, головы и туловища животного, в повышении мышечного тонуса левой конечности и появлении двигательной реакции левой лапы на звуковые и тактильные раздражения. Степень проявления перечисленных признаков доминанты, а также их порядок появления могли варьировать от опыта к опыту индивидуально для каждого животного.

В первом же опыте с созданием доминанты наблюдалось снижение мощности тета-частот и нарастание

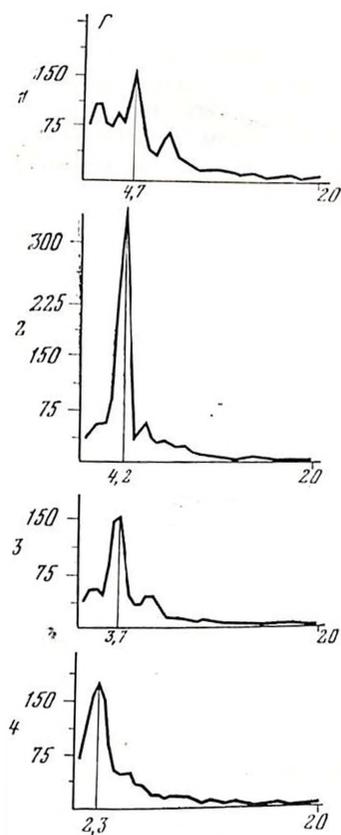


Рис. 68. Изменение спектральных характеристик корковых потенциалов правого полушария под влиянием поляризации премоторной зоны коры

А—Г — функция спектральной плотности соответственно премоторной, моторной, теменной и зрительной зон коры в фоне (1), в первые минуты действия тока (2), через 20 мин после выключения тока (3), после прекращения поляризации (4); ордината — величина спектральной функции; абсцисса — частота (Гц)

мощности дельта-компоненты (рис. 68, А, В). В первые минуты действия тока отмечается в электрической активности всех анализируемых зон усиление тета-частоты и небольшое на 0,5—1 Гц замедление основного пика. По мере действия тока в спектрограммах премоторной, моторной, теменной зон происходит равномерное распределение мощности частоты дельта и тета-диапазона, исчезает доминирующий пик. В зрительной зоне имеется максимальный пик на частоте 3,7 Гц (в фоне 4,7 Гц). После выключения постоянного тока общий рисунок спектров биопотенциалов остается таким же, каким был к концу поляризации, с большей выраженностью дельта-частоты. Эта динамика изменений спектров мощности биопотенциала была характерна не только для правого, но и для левого, неполяризуемого, полушария.

По мере проведения опытов с созданием доминанты все более повышались оценки дельта-частот в электрической активности неокортекса. На рис. 69 приводятся спектрограммы биопотенциалов премоторной зоны правого полушария в трех опытных днях. Если в первом опыте доминирующий пик в спектре мощности имеет значение 4,2 Гц, то в последующих опытах — 3,7; 2,3 Гц. Спектрограмма фоновой активности, зарегистрированная на следующий день (рис. 69, В), после первого опыта с созданием доминанты отличается от фона первого опытного дня, доминирующий пик не 4,7, а 4,2 Гц, т. е. имеет ту же характеристику, что в первом опыте во время действия тока. Затем по мере действия тока увеличивается значение еще более медленных частот, максимальный пик теперь — 3,7 Гц. В пятнадцатом опытном дне (рис. 69, В) с созданием доминанты до включения постоянного тока в спектре мощности биопотенциалов премоторной зоны имеется хорошо выраженный максимальный пик на частоте 3,7 Гц. Указанный феномен прослеживался в той или иной степени в электрической активности всех изучаемых зон неокортекса и наблюдался у всех пяти кроликов. Одновременно с перестройкой спектрального состава биопотенциалов изменились пространственно-временные соотношения между биопотенциалами изучаемых зон при формировании доминанты позы. Максимальное значение функции когерентности сдвигалось по мере проведения опытов с доминантой в диапазоне дельта-частот (рис. 70). Повышение когерентности между биопотенциалами на дельта-частотах наблюдалось у всех кроликов, как правило, в широком диапазоне, без выделения узкополосного пика, как это имеет место при перестройке спектров мощности соответствующих биопотенциалов. После выключения постоянного тока сохранялись максимальные значения функции когерентности на дельта-частотах. Высокая когерентность на дельта-частоте в опытах с формированием доминанты была при близком к нулю фазовом сдвиге.

Пространственные взаимоотношения между биопотенциалами оценивались не только по значениям спектральных компонент, но и по показателям средних уровней когерентности (ср. ког.). Последние вычислялись как средние арифметические значения

спектральных компонентов когерентностей в соответствующих диапазонах частот: дельта-1, 2, альфа, тета, бета-1, бета-2. Оценка ср. ког. показала, что по мере проведения опытов с доминантой как в правом, так и в левом полушариях повышается уровень коррелированности фоновой электрической активности, становится более выраженным следовой процесс.

На рис. 71 представлены графики ср. ког. между потенциалами премоторно-моторной зоны правого и левого полушарий. При первом воздействии постоянного тока (71, А) значительно увеличивается ср. ког., после выключения тока уровень возвращается к первоначальному значению. При этом появляется меж-

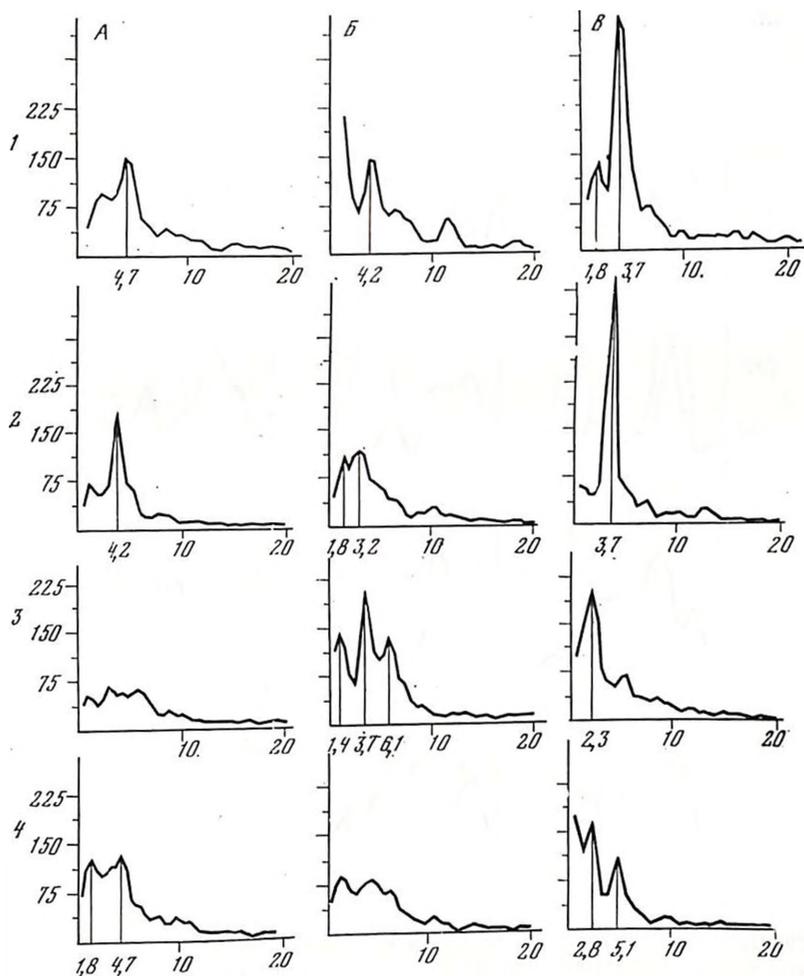


Рис. 69. Перестройка спектрального состава электрической активности премоторной зоны коры в трех опытных днях с созданием доминанты
 А — первый день; Б — второй день; В — пятнадцатый день; остальные обозначения те же, что на рис. 68

полушарная асимметрия по дельта-частотам. Эта асимметрия становится более выраженной в фоне перед вторым применением постоянного тока. При действии постоянного тока еще имеется межполушарная асимметрия, после выключения тока она нивелируется. Однако общий уровень когерентности на следах выше, чем в первом опытном дне. В 15-м опыте с созданием доминанты уже в фоне имеется высокий уровень ср. ког., такой же высокий уровень, как при токе в предыдущих опытных днях, сохраняется при токе и после его выключения. Оценки ср. ког. показали, что у всех кроликов по мере проведения опытов с доминантой повышается уровень скоррелированности фоновой электрической активности, становится более выраженным следовой процесс.

Анализ ср. ког. между потенциалами симметричных точек правого и левого полушарий показал наличие у кроликов, так же

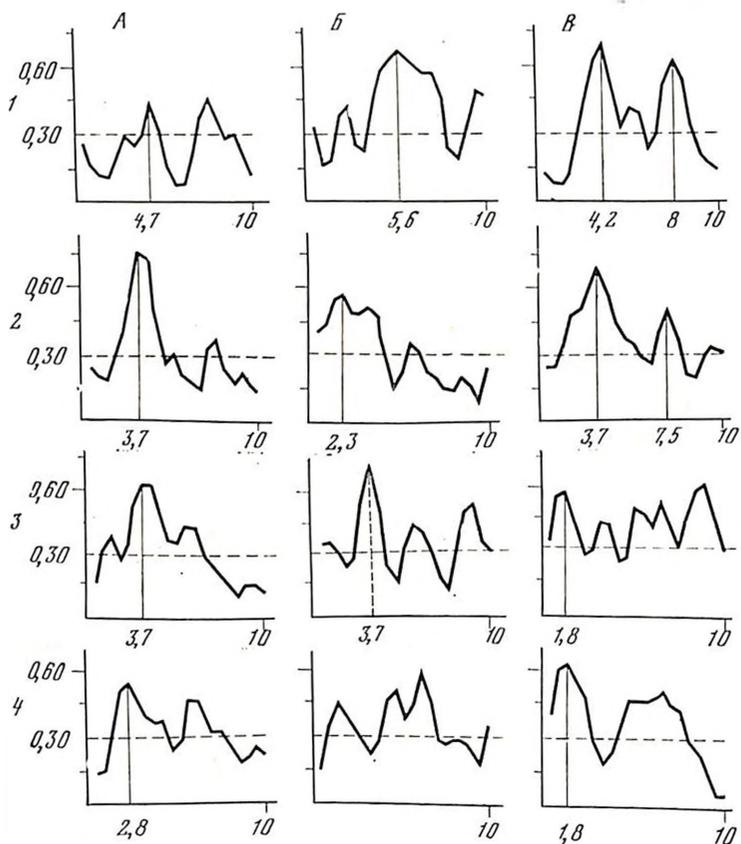


Рис. 70. Динамика изменений функции когерентности между потенциалами премоторной и зрительной зон правого полушария по мере формирования доминанты

А, Б, В — соответственно 1, 2, 15-й опытные дни, ордината — величина когерентной функции; абсцисса — частота (Гц); пунктирная линия — уровень — граница достоверного отличия от нуля до 5%-ного уровня значимости. Остальные обозначения те же, что на рис. 68

как у человека большей межполушарной коррелированности биопотенциалов в передних областях, чем в затылочных (рис. 72, А, Д). Это соотношение ср. ког. между лбом и затылком было стабильным у всех кроликов. При действии постоянного тока это соотношение могло изменяться за счет повышения когерентности между потенциалами симметричных точек зрительной зоны. Не было разницы в пространственной синхронности в направлении лоб — затылок и после выключения тока (см. рис. 72, А, Б, В, 4).

Доминантный очаг в наших опытах создавался в правом полушарии. Естественно, возникает вопрос: как отражаются в электрической активности неокортекса межполушарные отношения в условиях искусственного создания доминантности одного из пх. Анализ спектров мощности электрической активности неокортек-

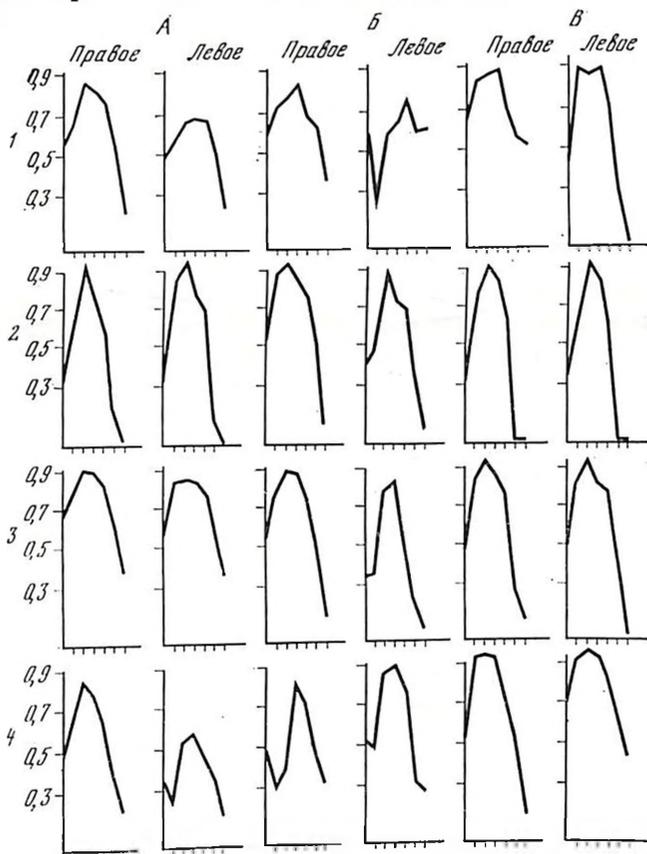


Рис. 71. Графики средних уровней когерентности по диапазонам дельта-1-, дельта-2-, тэта-, альфа-частот между потенциалами премоторно-моторной зоны правого и левого полушарий при первом (А), втором (Б) и 15-м (В) применении постоянного тока; 1 — фон; 2 — первые минуты поляризации; 3 — через 15 мин после включения тока; абсцисса — диапазоны физиологических ритмов ($\sigma_1, \sigma_2, \theta, \alpha, \beta_1, \beta_2$), ордината — значения когерентности

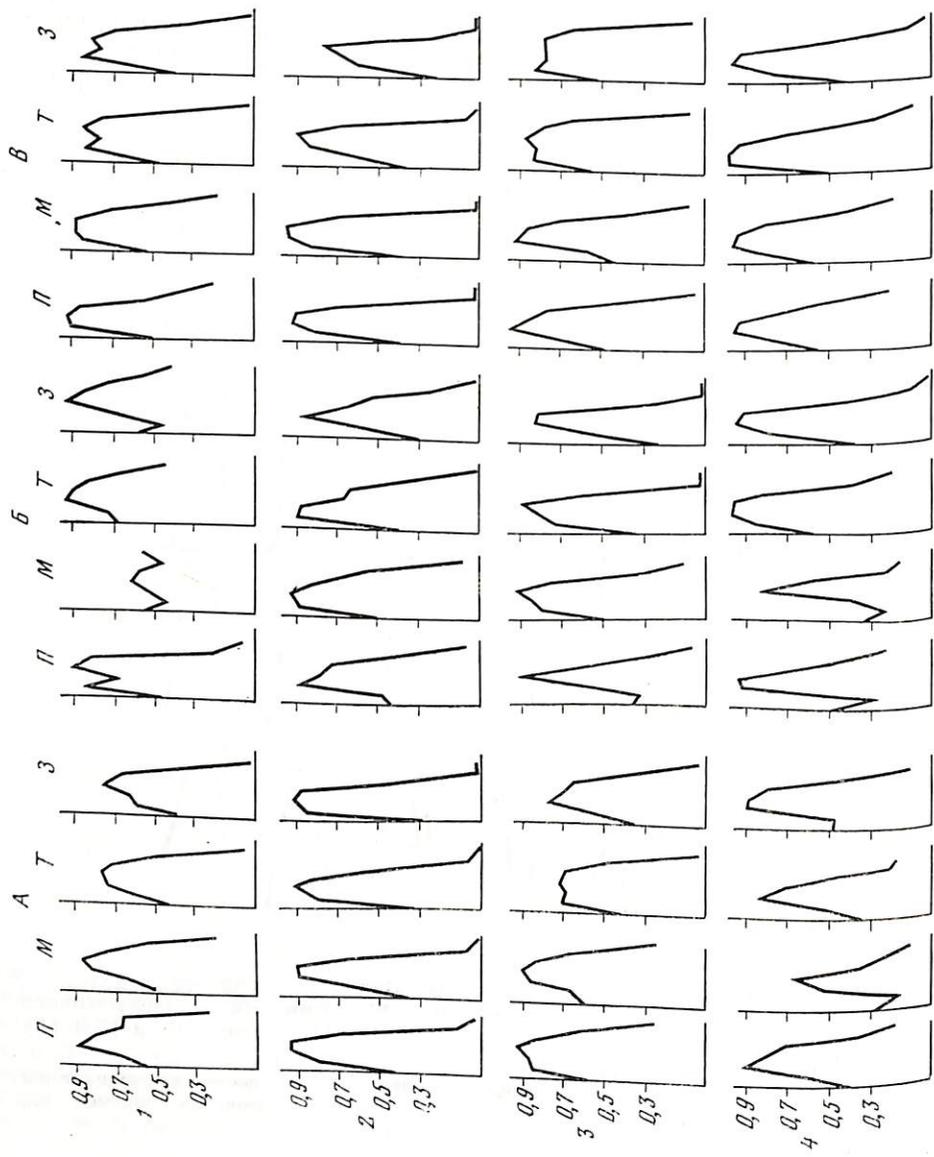


Рис. 72. Графики средних уровней когерентности между потенциалами симметричных точек преmotorной (П), motorной (М), теменной (Т) и зрительной (З) зон левого и правого полушарий

Обозначения те же, что на рис. 71

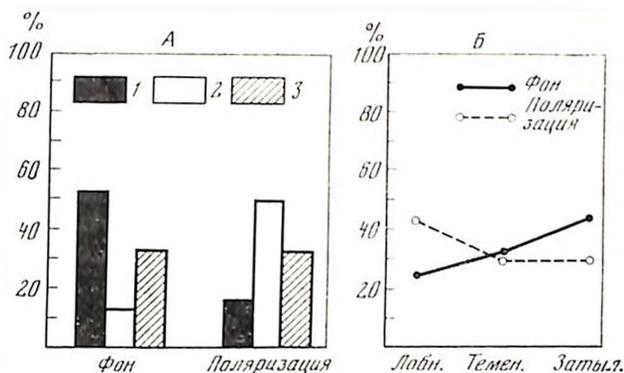


Рис. 73. Перестройка межполушарных отношений по оценкам среднего уровня когерентности при создании доминантного очага в правом полушарии (А); то же самое относительно отдельных зон коры (Б)

1 — левая асимметрия; 2 — правая асимметрия; 3 — смешанная асимметрия

са показал, что только у двух кроликов в первых опытных днях перестройка спектральной составляющей биоэлектрических потенциалов премоторно-моторных зон была асинхронной в левом и правом полушариях. Перестройка межполушарных отношений нашла более закономерное отражение в оценках пространственной синхронности между биоэлектрическими потенциалами. Оценки ср. ког. при диапазоне частот от 1 до 30 Гц между потенциалами парных отведений правого и левого полушарий обнаружили наличие у кроликов межполушарной асимметрии по этому показателю (рис. 73, А).

Было проанализировано 18 фоновых ЭЭГ, зарегистрированных у 5 кроликов до начала опытов с действием постоянного тока. Оказалось, что в 15 случаях из 18 (83,3%) имеется межполушарная асимметрия по ср. ког. Асимметрия носила порциальный характер, т. е. доминирование одного полушария над другим могло быть не за счет доминирования всего полушария, а в отдельных его областях. Статистически достоверное превалирование ср. ког. чаще всего наблюдалось в левом полушарии. Так, по всем пяти кроликам в 53,3% случаев доминировало левое полушарие, в 13,3% — правое, в 33,3% была смешанного характера асимметрия, когда значения средней когерентности в одних областях были выше в левом полушарии, а в других областях этот показатель был выше в правом полушарии.

Анализ межполушарных отношений электрической активности при доминанте выявил следующее: в 50% значения ср. ког. были достоверно выше в правом полушарии, в 16,6% — в левом, в 33,4% был смешанный характер межполушарных отношений. Доминирование правого, поляризуемого полушария над левым при действии постоянного тока достоверно (с 5% уровнем значимости по критерию χ^2) отличалось от фона, в котором, наоборот, имелось доминирование левого полушария. Следовательно, при доминанте наблюдается большая синхронность между потен-

циалами в правом полушарии по сравнению с левым. При создании доминантного очага в премоторной зоне правого полушария изменялась и выраженность межполушарной асимметрии по изучаемому показателю между различными зонами коры (рис. 73, В). Если в фоне межполушарная асимметрия проявляется больше в электрической активности затылочных областей коры, то при действии постоянного тока асимметрия более выражена в передних отделах по сравнению с центральными и затылочными, что является отражением создания доминантного очага в премоторной области коры.

ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование доминантного очага сопровождалось закономерным изменением спектрально-корреляционных характеристик электрической активности коры больших полушарий: возрастали низкочастотные волновые процессы в дельта-диапазоне и ослабевали в тета-диапазоне. Уровень когерентности между биопотенциалами нарастал в дельта-диапазоне, при этом фазовые сдвиги были близки к нулю, т. е. устанавливалась не только когерентность, но и синфазность процессов. Полученные данные о перестройке пространственно-временных отношений между биопотенциалами при создании доминантного очага в сторону преобладания медленного диапазона частот являются еще одним подтверждением концепции В. С. Русинова (1969) о значении медленных колебаний потенциала в интегративной деятельности мозга.

Повышение спектрально-корреляционных оценок в дельта-диапазоне в электрической активности неокортекса нами было получено у животных, находящихся в бодрствующем состоянии. Имеются указания и других авторов [Русинов, Гриндель, 1975; Балашова, Васильев, 1977; Свидерская, Скорикина, 1977] на повышение скоррелированности в дельта-диапазоне между биопотенциалами мозга при определенных состояниях организма, которые не являются сном и не могут быть расценены как тормозные. Следовательно, активирование низкого диапазона частот в ЭЭГ может быть связано с рабочим состоянием организма.

Перестройки пространственных взаимоотношений между биопотенциалами во время формирования доминанты близки к тем данным, которые были получены М. Н. Ливановым с сотрудниками [Ливанов и др., 1967; Ефремова, Труш, 1971; Ливанов, 1972] при исследовании условного оборонительного рефлекса у кроликов. Этот факт можно расценивать как косвенное доказательство близости процессов, лежащих в основе формирования простой формы временной связи (доминанта) и такой сложной, какой является условный рефлекс, тем более что в литературе имеются данные (Думенко, 1974), свидетельствующие о том, что наблюдаемое при синхронизации деятельности повышение пространственной спектральной состава электрической активности неокортекса.

Полученный факт, что спектрально-корреляционные характеристики фоновой суммарной активности могут соответствовать тем показателям, которые были в предыдущем опыте во время применения постоянного тока, расценивается нами как имеющий отношение к памяти и свидетельствует о большой информативности суммарной электрической активности.

При проведении оценки ср. ког. электрической активности симметричных точек обеих полушарий нами были получены факты, свидетельствующие о наличии у кроликов функциональной межполушарной асимметрии (ФМА). Эти данные согласуются с работами других авторов [Абуладзе, 1956; Бианки, Абдураходов, 1972; Бианки, Филиппова, 1973; Бианки, 1976], показавших в электрофизиологических исследованиях наличие билатеральной асимметрии в деятельности мозга животных. По мнению В. Л. Бианки и др. [Абуладзе, 1956; Бианки, Абдураходов, 1972; Бианки, Филиппова, 1973; Абдураходов, 1975; Бианки, 1976], один из механизмов межполушарного взаимодействия реализуется по принципу доминанты. Исходя из этого, В. Л. Бианки и А. С. Абдураходов [1972] изучали межполушарные влияния у кошек с помощью создания в зрительной области коры одного полушария доминантного очага путем воздействия постоянным током. В этих условиях изменения ВП, регистрируемые в обоих полушариях, четко отражали перестройку межполушарных отношений. В наших условиях опыта при поляризации премоторной зоны правого полушария кролика также были получены данные, свидетельствующие о перестройке межполушарных отношений. Индикатором последних в нашей работе была суммарная электрическая активность. Скоррелированность биопотенциалов теперь была более выражена в правом доминантном полушарии, а не в левом, как это было в фоновой активности. Перестраивались и связи по электрическим показателям между симметричными точками левого и правого полушарий.

РОЛЬ ДИНАМИКИ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ СООТНОШЕНИЙ ВЕЛИЧИН ПОТЕНЦИАЛОВ КОРЫ В РЕГУЛЯЦИИ ПОВЕДЕНИЯ ЖИВОТНЫХ

При интактном головном мозге появление двигательной активности, даже в формах поведения, определяющихся деятельностью подкорковых центров и осуществляющихся у животных с отключенной корой, в большей или меньшей мере определяется корковыми влияниями. Однако механизмы коркового контроля требуют еще выяснения. Разрешающее или тормозящее влияние коры больших полушарий связано в значительной мере с ее состоянием. При изучении этих регулирующих влияний в первую очередь следует выявить функциональную значимость протекающих в коре

биоэлектрических процессов, которые отражают ее состояние. Применение автоматизированных управляемых экспериментов дает возможность непосредственно оценить функциональное значение тех или иных параметров потенциалов головного мозга. Использование такого способа их анализа позволило выявить ряд условий, необходимых для распространения возбуждения по коре больших полушарий. Обнаружено, что для передачи возбуждения в коре необходима пространственная синхронизация протекающих в ней процессов, т. е. чем выше сходство колебаний потенциалов в различных участках коры, тем легче распространяется возбуждение между ними. Чем обширнее территория в воспринимающей сигнал области коры, потенциалы которой синхронны с биоэлектрическими колебаниями в моторном центре, тем больше оказывается вероятность двигательной реакции на сигнал. И далее, для распространения возбуждения в коре необходимо (для кролика), чтобы в основе пространственной синхронизации был тета-ритм и наблюдалась когерентность колебаний потенциала [Ливанов и др., 1967; Ливанов, 1972]. Эти данные использовались нами для исследования взаимовлияния простейших форм поведения животных и состояния головного мозга, а также зависимости ответной реакции на внешние сигналы от этого состояния. Однако при изучении этих проблем использование только кросс-корреляционного анализа потенциалов головного мозга недостаточно, так как состояния, связанные с ограничением распространения возбуждения, оказались сопряженными не только с изменениями частотных характеристик, но с динамикой пространственных соотношений амплитуд биоэлектрических колебаний, которые не оцениваются кросс-корреляционными методами [Богданович, Книпст, 1968; Книпст и др., 1976]. Функциональной оценке динамики пространственных соотношений величин корковых потенциалов и связи ее с поведением животных посвящены представляемые результаты экспериментальных исследований.

Удобной моделью для изучения поставленных вопросов являются наблюдения за свободно передвигающимися в экспериментальной камере животными (кроликами) с одновременным анализом биоэлектрической активности головного мозга. Принимая во внимание, что существенными для оценки функционального состояния мозга оказываются как частотные [Гринявичус, 1967; Балашова, Васильев, 1977; Русалов, 1978], так и амплитудные характеристики биоэлектрических колебаний, а также их пространственные соотношения, можно ожидать, что шкала функциональных состояний будет отражена наиболее отчетливо в динамике пространственных соотношений колебаний потенциалов при многоканальном их отведении. Поэтому в наших опытах состояние коры больших полушарий оценивалось путем сравнения последовательности одномоментных (мгновенных) значений потенциалов, регистрируемых в различных участках коры [Книпст и др., 1976]. Поскольку ЭТ отражают одномоментные пространственные соот-

пошения потенциалов при любом количестве отведений, то их динамика позволяет получить одновременно как пространственные, так и временные характеристики корковой биоэлектрической активности. Как показали экспериментальные исследования и модельные эксперименты при сравнении последовательных ЭТ, коэффициенты их схождения ($K_{эТ}$), динамика средних значений составляющих отдельные ЭТ величины ($\bar{Y}_{эТ}$) и дисперсии для каждой ЭТ ($\sigma_{эТ}$) дают достаточную количественную характеристику пространственно-временной организации потенциалов (ПВОП) коры [Кориневский, 1975].

Колебания средних величин ЭТ ($\bar{Y}_{эТ}$) отражают периодику синхронных изменений потенциала в большинстве отводимых участков коры. Появление хорошо выраженного ритма в динамике $\bar{Y}_{эТ}$ свидетельствует о доминировании этого периода в обширных областях коры. Динамика коэффициентов схождения последовательных ЭТ— $K_{эТ}$ (с «начальной» ЭТ-эталоном с определенной формой рельефа) представляет также доминирующий период колебаний потенциала, но он выражен только при пространственно организованных изменениях амплитудной их неравномерности в различных участках коры. Так, если использовать как ЭТ-эталон тонограмму с градиентом потенциалов (такая ее форма наиболее часто встречается в состоянии покоя), то наличие отчетливого ритма в динамике $K_{эТ}$ свидетельствует о периодической повторяемости и изменениях или даже инвертировании подобной формы (рис. 74, I). При активации животного крутизна градиента потенциалов ЭТ снижалась, соответственно не наблюдалось высоких значений $K_{эТ}$, и тогда доминирующий в $\bar{Y}_{эТ}$ тета-ритм определял ПВОП коры. Систематическое сопоставление динамики $K_{эТ}$ и $\bar{Y}_{эТ}$ с двигательной активностью животных обнаружило чередование как поведенческих фаз, так и соответствующих им типов ПВОП коры с длительностью каждая в среднем 5—15 мин [Knipst et al., 1973]. Как и следовало ожидать, в активные фазы $K_{эТ}$ с «начальной» ЭТ с градиентом потенциалов в сагиттальном направлении были невысоки, в колебаниях же $\bar{Y}_{эТ}$ наблюдался отчетливо выраженный тета-ритм (рис. 74, III). Когда животное успокаивалось, соответственно менялась ПВОП коры: появлялся градиент потенциалов и наблюдалась периодическая его инверсия сначала в тета-ритме, а затем с частотой преимущественно 1—4 Гц, перемежающейся колебаниями 12—14 Гц, что находит отражение в динамике $K_{эТ}$. Таким образом, анализ динамики последовательных ЭТ позволил выявить динамическую систему пространственных соотношений потенциалов коры, характерную для покоя. Тогда одним из факторов, определяющих поведение животного и ответные реакции на поступающие внешние сигналы, может быть соотношение описанных двух типов ПВОП коры: с одной стороны, пространственной синхронизации биоэлектрических колебаний, при которой облегчается распространение возбуждительного процесса, что обеспечивает активное поведение животного и увеличивает вероятность ответных реакций на внешние сигналы; с другой —

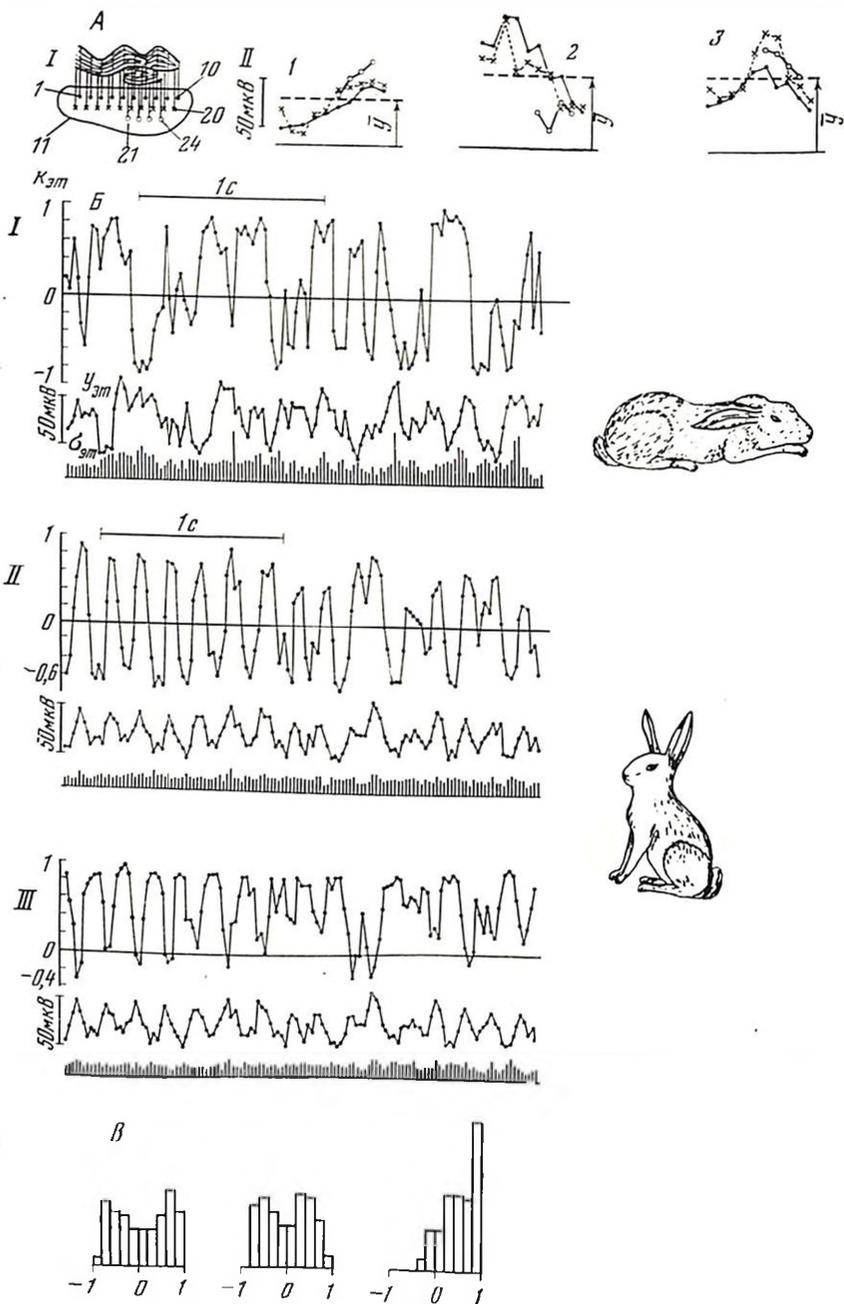


Рис. 74. Различные типы пространственно-временной организации потенциалов (ПВОП) коры и связь их с состоянием животных

AI — схема размещения электродов в контуре левого полушария и электроэнцефалограммы; в местах расположения электродов вертикальные линии соответствуют мгновенным величинам потенциала; AII — различные формы электроэнце-

инверсии градиента потенциалов (ИГП) коры, соответствующей покою животного. Поскольку в последнем случае должна ограничиваться область односторонних колебаний потенциалов, то такая ПВОП отражает, вероятно, процессы, препятствующие передаче возбуждения в коре. Можно предположить, что такая ситуация определяет переход животного в пассивное состояние и приводит к снижению вероятности ответной реакции на внешние раздражители. Тогда встает вопрос: все ли состояния заторможенности двигательной активности и ослабления реакции на внешние сигналы сопряжены с описанной ПВОП коры?

Прежде чем приступить к выяснению этого вопроса и проверке высказанных предположений, следовало получить представление о том, насколько длительна должна быть выраженность параметров потенциалов, отражающих такое состояние коры, при котором возможно распространение в ней возбуждения. С этой целью был поставлен управляемый автоматизированный эксперимент. Управление действием внешнего раздражителя осуществлялось ЭВМ «Днепр-1» на основании анализа динамики ЭТ. Для решения поставленной задачи динамические характеристики ПВОП коры периода поиска условий управления сопоставлялись с таковыми в течение 4 с, предшествующих периоду управления. В ходе опыта потенциалы коры (частота дискретизации 64 Гц) непосредственно вводились в ЭВМ в течение 4 с и помещались в память, затем начинался поиск заданных условий управления. Если они не обнаруживались в течение 1 с, процедура начиналась сначала. При их нахождении включались световые раздражители, расположенные на стенках камеры. Далее с помощью ЭВМ оценивались ЭМГ реакции шейных мышц и вычислялись количественные характеристики ПВОП коры за предшествующие 4 с. Двигательная реакция на свет свидетельствовала о том, что возбудительный процесс, возникающий в зрительных отделах, в конечном итоге достигал моторных областей коры. Управление велось на основании динамики $K_{эт}$ с последующим сравнением ее с динамикой $Y_{эт}$ и $\sigma_{эт}$. Параметры управления были выбраны на основании ранее полученных данных и соответствовали условиям, наиболее благоприятным для появления ответной дви-

фалотограмм (ЭТ) в виде линейной развертки рельефа потенциалов коры (1, 2, 3); по горизонтали — номера электродов (точки — 1—10, крестики — 11—20, кружочки — 21—24); по вертикали — величины потенциалов (мкВ); В — фрагменты динамических характеристик ПВОП в различных функциональных состояниях животных: I — дремотное состояние; II—III — пассивное бодрствование (начало), активное бодрствование (конец); верхние кривые — динамика коэффициентов сходства последовательных ЭТ ($K_{эт}$) для I и II по отношению к «начальной» ЭТ, представленной в А, II, I; для III — по отношению к А, II, I; средняя кривая — колебания средних величин потенциалов последовательных ЭТ ($\bar{Y}_{эт}$); внизу — штрихами обозначены изменения дисперсии последовательных ЭТ ($\sigma_{эт}$); по горизонтали — время в секундах; по вертикали — для верхней кривой значения $K_{эт}$, для остальных кривых — величины потенциалов; В — гистограммы $K_{эт}$ для фрагментов I, II, III; по горизонтали — значения $K_{эт}$; по вертикали — частота их появления

Таблица 6

Двигательные реакции в управляемом эксперименте в момент управления, период, предшествующий ему, сравнение $\Sigma T(\sigma_{от})$ в момент управления

Варианты соотношений частотных характеристик $K_{от}$ и $\bar{Y}_{от}$ (характеристики вариантов см. в тексте)

I	II	III	IV
Количество случаев, %			
62 (+) (80,5 ± 8,8)	65 (+) (84 ± 8,2)	28 (+) (50 ± 13)	1 (+)
15 (-) (19,5 ± 8,8)	12 (-) (16 ± 8,2)	28 (-) (50 ± 13)	20 (-) 100
Средние величины размаха $\sigma_{от}$ в момент управления			
3,7 (+)	6 (+)	5,5 (+)	
6 (-)	11 (-)	10 (-)	14 (-)
$t = 2,95$ ($tq = 2,64$)	$t = 3,62$ ($tq = 2,64$)	$t = 3,21$ ($tq = 2,68$)	

Примечания. $K_{от}$ вычислены к «начальной» ЭТ, характерной для активных состояний животного. Знаки около цифр: «+» и «-» — появление и отсутствие двигательного ответа на световое раздражение. В верхней части таблицы проценты вычислены для общего количества случаев в каждом из вариантов ($P < 0,05$). В нижней части таблицы в скобках доверительные уровни критерия Стьюдента с уровнем значимости 1%.

гательной реакции на свет: во-первых, исключались периоды покоя животного («начальная» ЭТ была такой формы, которая преобладала в активном состоянии животного); во-вторых, управление проводилось по алгоритму вычисления определенных соотношений между $K_{от}$, позволяющих выделить период колебаний в диапазоне 5—7 Гц [Кишист и др., 1978]. В результате 230 предъявлений световых раздражений в значительном числе случаев наблюдалась ответная двигательная реакция (156 случаев, или $68 \pm \pm 2\%$; $P < 0,05$). На табл. 6 представлены 4 варианта соотношений ПВОП коры при наличии и отсутствии движений животных на световое раздражение: I — в динамике $K_{от}$ и $\bar{Y}_{от}$ как в момент управления, так и в период, предшествующий ему, доминирует тетаритм; II — колебания в тетаритме наблюдаются только в момент управления, в предшествующем периоде преобладают более медленные ритмы или отсутствует доминирующий ритм; III — смешанный, где тетаритм преобладает только в одном из параметров; IV — тетаритм отсутствует в обоих параметрах. Как и ожидалось, наибольшее количество движения наблюдалось в I и II вариантах ($81 \pm 2\%$; $P < 0,05$), т. е. в случае доминирования в момент даче света колебаний в диапазоне тета-волн в динамике как $K_{от}$, так и $\bar{Y}_{от}$. Сравнение в I и II вариантах динамики $K_{от}$ и $\bar{Y}_{от}$ в момент

управления и в период $\frac{1}{4}$ с, предшествующий ему, показывает, что появление ответной двигательной реакции не зависит от характера ПВОП коры, предшествующего 4-секундного интервала. Она равновероятна как при доминировании процессов в тета-ритме в этом интервале, так и при более или менее хорошо выраженных параметрах, соответствующих состоянию покоя животных: 62 и 65 случаев ($49 \pm 8,6$ и $51 \pm 8,6\%$; $P < 0,05$). Как видно из таблицы, в I и II вариантах в 27 случаях ($15+12$) не наблюдалось ответных двигательных реакций, хотя параметры ПВОП коры позволяли предполагать ее появление. Сравнение размаха колебаний $\sigma_{\text{ЭТ}}$ (см. табл. 6) выявило, что во всех вариантах он достоверно меньше в случаях двигательной реакции. Это позволило предположить, что существует еще одно условие, ведущее к облегчению передачи возбуждения, — выравнивание амплитуд колебаний потенциалов коры.

В результате проведенных экспериментов можно сделать заключение, что передача возбуждения в коре может осуществляться при наличии необходимых для этого условий в течение даже десятых долей секунды.

Далее требовала оценки ситуация с ИГП в последовательных ЭТ, протекающей в тета-ритме, т. е. случаев появления в динамике $K_{\text{ЭТ}}$ (по отношению к «начальной» ЭТ с градиентом величины) колебаний в тета-диапазоне. Это ситуации, в которых, с одной стороны, хорошо представлены колебания в тета-ритме, что создает благоприятные условия для появления ответной реакции на раздражитель, с другой — наблюдается ИГП, которая сопряжена с покоем животных. Такие ситуации возникают обычно в переходных периодах между активной и пассивной поведенческими фазами (рис. 75). Для функциональной оценки ситуации с ИГП, протекающей в тета-ритме, был также использован управляемый автоматизированный эксперимент. В этом случае он основывался на динамике $K_{\text{ЭТ}}$, вычисляемой и по отношению к «начальной» ЭТ с градиентом потенциалов в сагиттальном направлении. В этой серии опытов проведен анализ 609 применений светового раздражителя, из них 279 применений были на фоне динамики $K_{\text{ЭТ}}$, вычисленной к «начальной» ЭТ с градиентом потенциалов. Для сравнения 330 применений раздражителя получены на фоне динамики $K_{\text{ЭТ}}$, вычисленной к «начальной» ЭТ с максимумом величины в центральных областях коры. На рис. 76 дано сравнение интересующих нас ситуаций. В I группе случаев («начальная» ЭТ-градиент потенциалов) видно, что двигательная реакция на световое раздражение сопряжена с появлением тета-ритма в динамике $K_{\text{ЭТ}}$ (5 и 35%). Однако при отсутствии ИГП двигательный ответ на свет наблюдался в 72% случаев. Следовательно, появление ИГП коры при прочих равных условиях (наличие доминирующего тета-ритма в корковых потенциалах) в половине снижает вероятность появления ответной двигательной реакции на свет. Одновременно возникает вопрос: во-первых, почему в I варианте в 66% случаев не возникала двигательная реакция, несмотря на

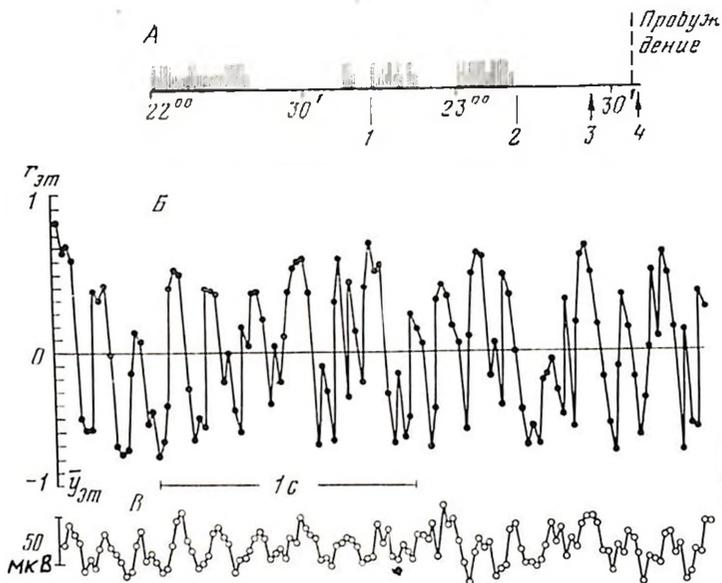


Рис. 75. Динамические характеристики ИВOP коры во время перехода от активного бодрствования к пассивному

А — актограмма; по горизонтали — время опыта, мин, вертикальные штрихи — движения кроликов, короткие штрихи — изменения позы; Б — динамика $K_{Эт}$ (к «начальной» ЭТ с градиентом потенциалов); В — динамика $\bar{V}_{Эт}$, по горизонтали — время (с); по вертикали для Б — значения $K_{Эт}$, для В — величины потенциала

хорошо выраженные и, как показывает динамика $\bar{V}_{Эт}$, когерентные колебания в тета-ритме, распространенные широко на коре, и, во-вторых, почему во II варианте при наличии таких же условий и даже отсутствии ИГП в корковой биоэлектрической активности двигательный ответ в 28% случаях все-таки не возникал. И в этой серии экспериментов сравнение динамики $\sigma_{Эт}$ при отсутствии ответов в положительных реакциях показало, что с уменьшением $\sigma_{Эт}$ и изменений в ее динамике увеличивается вероятность дви-

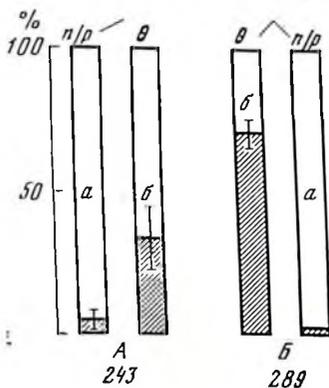


Рис. 76. Соотношение появления и отсутствия двигательной реакции кролика при различных типах ИВOP коры

А — случаи, в которых $K_{Эт}$ вычислялась к «начальной» ЭТ с градиентом потенциалов; Б — $K_{Эт}$ вычислялась к ЭТ с максимумом величины в центральных областях коры; б — в динамике $K_{Эт}$ ритм; а — в динамике $K_{Эт}$ полиритмия; представлены проценты случаев, в которых наблюдались (заштрихованная часть) и отсутствовали (белая часть) двигательные ответы, от общего числа случаев в каждой группе (100%); внизу дано количество случаев для каждого из вариантов «начальных» ЭТ

Таблица 7

Сравнение дисперсий составляющих тонограммы величин ($\sigma_{\text{ЭТ}}$) при появлении и отсутствии ответа на световое раздражение

«Начальная» ЭТ — градиент потенциалов	«Начальная» ЭТ — максимум величин в центральных областях коры
---------------------------------------	---

+9,5	+4,9
-11,4	-8,4
$t = 2,7$ ($tq = 2,63$)	$t = 7,4$ ($tq = 2,62$)

Примечание. Знаки около цифр: «+» и «-» — появление и отсутствие двигательного ответа на световое раздражение. В скобках доверительные уровни критерия Стьюдента с уровнем значимости 1%.

гательных ответов (табл. 7). Следовательно, выравнивание амплитуд биоэлектрических колебаний коры и сравнительно невысокая их амплитуда являются действительно еще одним условием, ведущим к облегчению передачи возбуждения. Отсюда вытекает следующее следствие: снижение вероятности двигательного ответа на свет наступает не только при возникновении градиента корковых потенциалов и его периодической инверсии, но и еще большее снижение ее можно ожидать при увеличении крутизны этого градиента.

Теперь вернемся к вопросу: в каких еще состояниях, кроме пассивного бодрствования и естественного сна, возникает ИГП коры? Исследовалось снижение двигательной активности животных в результате введения общих анестетиков (нембутал, эфир, хлоралоза), электрического раздражения гипногенных зон промежуточного мозга, а также угашение условного рефлекса. Опыты с использованием анестетиков проведены на 11 кроликах (на каждом животном по несколько опытов). Использовались дозировки, вызывающие неподвижность животного около 30 мин. ИГП возникала при действии всех исследуемых анестетиков и протекала односторонне. Ее количественные характеристики при действии различных анестетиков имели некоторые особенности, но в большей степени они зависели от глубины наркотического сна.

Тесная связь выраженности того или иного типа ПВОП коры с состоянием подкорковых образований была показана в большом количестве экспериментов. В настоящей работе следует привести данные, полученные на 11 кроликах при низкочастотных электрических раздражениях так называемых гипногенных зон промежуточного мозга (6 Гц, 1—2 В, 1—2 мин). Подобные раздражения, как правило, вызывали переход от активной фазы поведения к пассивной или препятствовали наступлению активной фазы. Такую реакцию удалось наблюдать в 80% случаев при раздражении ядер средней линии таламуса и супраоптической области

гипоталамуса, в 70% случаев при раздражении паравентрикулярных ядер последнего. Одновременно с изменением поведения животных наблюдались и перестройки ПВОП коры: более выраженным становился градиент потенциалов в ЭТ и более отчетливой — его инверсия.

Топографический анализ формирования ИГП коры выявил два типа периодических переходов от «начальной» ЭТ к инвертированной ее форме. Первый тип ИГП характеризовался одновременно разнонаправленными изменениями потенциала в лобных и затылочных отделах коры. При этом высокоамплитудные колебания потенциалов возникали по всей ее поверхности. ИГП второго типа протекали за счет наибольшей амплитуды колебаний в лобной области, постепенно снижающейся к задним отделам коры. Сопоставление обоих разновидностей ИГП с характером поведения животных позволило соотнести I тип инверсии с более глубоким покоем и определить II тип инверсии как переходный к ПВОП коры, свойственный активному состоянию. ИГП второго типа часто протекали в диапазоне тета-ритма. ИГП первого типа происходила чаще с частотой дельта-диапазона и встречалась в середине длинных фаз покоя, в периоды естественного сна и при наркотическом сне, вызываемом применявшимися дозами анестетиков. При электрических низкочастотных раздражениях исследованных структур таламуса и гипоталамуса возникающая ИГП коры протекала обычно по II типу. В различных сериях опытов наряду с вычислениями $K_{ЭТ}$, $\bar{U}_{ЭТ}$ и других параметров ПВОП коры были рассчитаны кросс-корреляционные коэффициенты между ЭЭГ, регистрируемой в двигательной области коры (5-й электрод), и ЭЭГ, отводимыми другими электродами. Для сопоставления уровня кросс-корреляционных связей при различных типах ИГП данные сгруппированы по признаку выраженности ИГП и доминирующей их частоте. Наиболее высокий уровень пространственной синхронизации наблюдался при отсутствии ИГП; появление ИГП сопряжено со снижением ее уровня, т. е. ограничением области синхронных однонаправленных колебаний потенциала. Такое снижение наиболее выражено при ИГП в дельта-диапазоне, т. е. протекающей преимущественно по I типу (рис. 77). Таким образом, ИГП можно рассматривать, по-видимому, как отражение одного из механизмов ограничения распространения пространственной синхронизации потенциалов.

Далее были проведены исследования еще одного вида прекращения двигательной активности: угашения реакции на условный раздражитель. Выработка угасательного торможения использована в качестве модели такого состояния, при котором возбуждение с афферентной системы, ранее достигавшее моторных центров и вызывавшее оборонительную реакцию, в результате угашения условного рефлекса не доходит до них. У 10 кроликов наблюдалось угашение условного отряхивательного рефлекса на мелькающий свет (4 Гц). Подкреплением служило электрокожное раздражение уха (одиночный удар умеренной интенсивности), отставление —

5 с. Использование ритмического условного раздражителя позволяло более четко выявлять перестройки ПВОП коры, вызываемые действием сигнала. Как было показано ранее [Книпст и др., 1976; Книпст, 1976; Книпст et al., 1977], условный сигнал при упроченном специализированном рефлексе вызывает на фоне восстановившейся в большей или меньшей степени в межсигнальные периоды полиритмической активности с признаками ПВОП покоя появле-

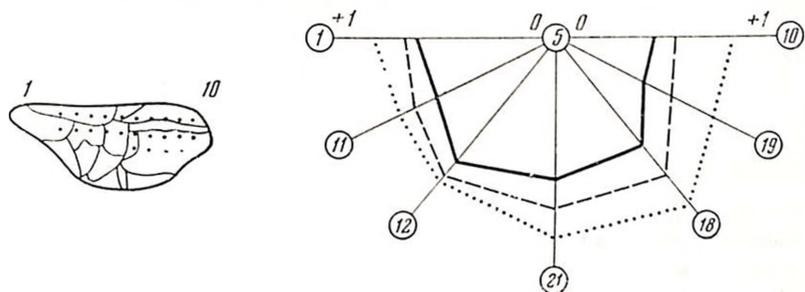
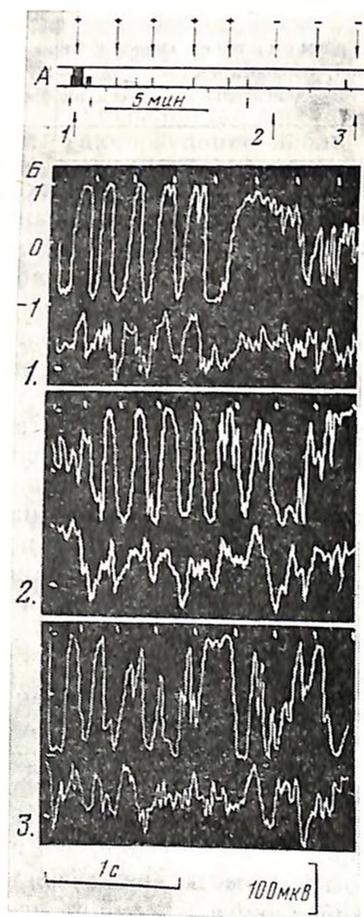


Рис. 77. Уровни пространственной синхронизации (по кросс-корреляционным коэффициентам) при различных типах ПВОП коры

слева — схема расположения электродов; на полярной системе координат в кружках даны номера электродов; на осях отложены величины кросс-корреляционных коэффициентов ЭЭГ двигательной области (электрод 5) с ЭЭГ передних отделов мозга (1, 11 и 12), ретроспинальной области (10), зрительной области (21); сплошной линией соединены значения при инверсиях градиента потенциалов в последовательных ЭТ в дельта-ритме; пунктирной — при ПП в тета-ритме; точками — при отсутствии ППГ в ПВОП коры

Рис. 78. Динамические характеристики ПВОП коры при действии условного стимула на среднем этапе угашения условного рефлекса

А — актограмма, стрелки вверх — момент действия неподкрепляемого условного раздражителя, знаки «+» и «-» — наличие и отсутствие двигательного условного ответа; стрелки вниз — моменты ввода потенциалов коры, отводимых 24 электродами в ЭВМ (обозначения те же, что на рис. 75, А); Б — динамика $K_{ЭТ}$ к «начальной» ЭТ с градиентом потенциалов (верхняя кривая) и $У_{ЭТ}$ (нижняя кривая) трех фрагментов, указанных на актограмме. Обозначения те же, что на рис. 75, Б, В



Т а б л и ц а 8

Сопоставление реакций на неподкрепляемый условный стимул с параметрами пространственно-временной организации корковых потенциалов ($K_{ЭТ}$ и $\bar{Y}_{ЭТ}$)

Колебания $\bar{Y}_{ЭТ}$, Гц	Колебания $K_{ЭТ}$, Гц			
	6—8 тета-ритм	6—8 и 4 тета-ритм и ритм услов- ного разд- ражителя	4 усвоение ритма условного раздражи- теля	Менее 4
6—8 тета-ритм	28 (+)	14 (+) 6 (-)	7 (+) 2 (-)	2 (-) 2 (-)
6—8 и 4 тета-ритм и ритм условного раздражителя		4 (+) 3 (-)	2 (+) 3 (-)	3 (-) 4 (-)
4 усвоение ритма условно- го раздражителя			10 (+) 2 (-)	1 (+) 33 (-) 2 (-)
Менее 4				7—

П р и м е ч а н и е. Общее количество предъявлений условных стимулов во время угашения, обработанных на ЭВМ, —137. Знаки около цифр: «+» и «-» — появление и отсутствие двигательного ответа на системное раздражение.

ние синхронизированных ритмов (тета-ритма, соответствующего частоте условного раздражителя). При этом снижается амплитуда колебаний $K_{ЭТ}$ (при «начальной» ЭТ с градиентом потенциалов). В динамике же $Y_{ЭТ}$ период, соответствующий синхронизированному ритму, становится более отчетлив, снижаются также величины $\sigma_{ЭТ}$ и ослабляются их колебания. Таким образом, условный сигнал мгновенно вызывает все признаки состояния, при котором распространение возбуждения облегчается, и на этом фоне возникает условнорефлекторный ответ. Проводилось острое угашение условного рефлекса, т. е. условный сигнал применялся без подкрепления до получения трех отрицательных реакций подряд. Выборочные вводы корковых потенциалов в ЭВМ проводились через 2 с после начала действия раздражителя. Имеются данные, что некоторые ослаблявшиеся при становлении условной связи и несколько ослаблявшиеся при ее стабилизации процессы, в том числе синхронизированные ритмы и медленные колебания потенциалов при угашении условного рефлекса, становятся более выраженными [Королькова, 1958; Копорский, 1970; Chiogini, 1967]. На рис. 78 можно видеть, что мелькающий свет в процессе угашения вызывает сдвиг появления в динамике $K_{ЭТ}$ колебаний в ритме, приближающемся к частоте условного сигнала, к моменту, где возникала двигательная реакция. В табл. 8 приведены динамические характеристики ПВОП коры 137 выборочных интервалов биоэлектрической активности во время действия условного стимула, когда еще сохранялся двигательный ответ при его угашении. В 43 случаях наблюда-

лась представленная на рис. 78 ПВОП коры, и в 33 случаях из них двигательная реакция отсутствовала. Топографический анализ ИГП на этом среднем этапе угашения показал, что в этих случаях инверсия проходила подобно II описанному ее типу, но наибольшая амплитуда колебаний потенциалов наблюдалась в этом случае в затылочной области, т. е. в корковом представительстве сигналевого раздражителя. Сравнение приведенных в таблице случаев показало, что отсутствие ответа сопряжено со снижением частоты колебаний в динамике как $K_{от}$, так и $У_{от}$. Если процесс угашения условного рефлекса доводился до дремотного состояния животного, при котором появлялись медленные ритмы в динамике $K_{от}$ и $У_{от}$, то ИГП могла протекать в этих случаях и по I типу. Во время полностью угашенного условного рефлекса никаких электрографических проявлений реакции на условный сигнал не наблюдалось. Следовательно, можно считать, что ИГП в ритме условного раздражителя, так же как и в других ритмах, препятствует осуществлению двигательного ответа.

Приведенные экспериментальные данные показывают, что все случаи торможения двигательной активности животного сопряжены с формированием градиента корковых потенциалов, а происходящие во времени перестройки его связаны определенными пространственно-временными соотношениями, что отражается в периодической инверсии градиента потенциала. Такое явление наблюдается в широком диапазоне частот. Появление ИГП приводит к снижению кросс-корреляционных коэффициентов в отдаленных друг от друга участках коры. Следовательно, формирование описанной системы пространственных соотношений колебаний потенциалов коры является условием, препятствующим передаче в ней возбуждения. Следует отметить, что приближение частоты периодической ИГП к тета-ритму и снижение крутизны градиента ведет к увеличению вероятности двигательного ответа на поступающие в кору сигналы. С другой стороны, приведенные данные позволяют также проследить зависимость ответа на сигнал от состояния коры. Судьба ответной реакции на индифферентный сигнал зависит, как это было показано, от ПВОП коры в момент его действия. Если вырабатывался положительный условный рефлекс, то на ранних этапах его становления сначала происходят изменения не сигнального значения раздражителя, вызывающего специфическую вырабатываемую реакцию, а состояние коры больших полушарий, которое возникает, по-видимому, под влиянием экспериментальной обстановки. Это отражается в доминировании глобальной пространственной синхронизации колебаний потенциалов в тета-ритме, на фоне которой как условные, так и посторонние раздражители часто приводят к ответной реакции обычно общедвигательного характера. Если такое фоновое состояние сменяется ПВОП с признаками пассивного бодрствования, то на этом этапе образования временной связи условный сигнал не в состоянии еще самостоятельно вызвать условия, необходимые для распространения возбуждения, и ответная реакция не возникает.

Дальнейшая выработка условного рефлекса приводит к появлению нового качества условного сигнала — способности к вызову кратковременной преднастройкой процессов в головном мозге, обеспечивающей условнорефлекторный ответ. И, таким образом, в период стабилизации и специализации условного рефлекса независимо от исходного фона сигнальный раздражитель способен вызвать вырабатываемую реакцию. При угашении временной связи происходит переделка сигнального значения условного раздражителя таким образом, что он приобретает способность формирования градиента корковых потенциалов и его периодических инверсий, а это не дает возможности возникновения двигательного ответа. Следовательно, результат действия сигнального раздражителя в процессе выработки условного рефлекса становится менее зависим от исходного состояния коры больших полушарий, так как одним из его приобретенных сигнальных свойств является, по-видимому, способность на несколько долей секунды изменить соотношение процессов в головном мозге таким образом, чтобы сделать возможным или невозможным возникновение двигательного условнорефлекторного ответа.

РОЛЬ СООТНОШЕНИЙ ЧАСТОТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОТЕНЦИАЛОВ КОРЫ И ПОДКОРКОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЗГА КРОЛИКА ДЛЯ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ВНУТРЕННЕГО ТОРМОЖЕНИЯ

В нейрофизиологической литературе описаны разнообразные электрографические феномены, сопровождающие процессы торможения. По литературным данным, дифференцировочному, угасательному торможению, отставлению сопутствуют как высокоамплитудные медленные волны, так и десинхронизация медленной активности, а также наличие тета-ритма в различных структурах головного мозга [Коган, 1958; Рабинович, 1961; Bremner, 1968; Ливанов, 1972; Ефремова, Труш, 1971]. Есть указания и на то, что одинаковые электрографические феномены сопровождают как процессы возбуждения, так и процессы торможения [Weinberger et al., 1967]. Не вызывает сомнения тот факт, что целенаправленная деятельность животного основывается на строго координированной активности различных структур мозга. Исходя из этого, мы подошли к изучению электрографического выражения процессов торможения с точки зрения исследования соотношений электрических процессов между различными структурами мозга.

В настоящей работе мы исследовали параметры, отражающие соотношение между потенциалами сенсомоторной коры (СМ), дорального гиппокампа (ДГ), ретикулярной формации среднего мозга (РФ) и антеровентрального ядра таламуса (АВ) в тормоз-

ных состояниях: в период действия положительного условного стимула, не сопровождающегося поведенческим условнорефлекторным актом, в период действия дифференцировочного стимула.

МЕТОДИКА

Работа выполнена на пяти кроликах с электродами, хронически вживленными в левое полушарие в следующие области мозга: СМ ($AP=+2,0$; $SD=1,0$; $V=2,5$), ДГ ($AP=+5,0$; $SD=5,0$; $V=6,0$), РФ ($AP=+9,0$; $SD=2,0$; $V=16,0$), АВ ($AP=+1,0$, $SD=2,5$, $V=1,0$). У двух из пяти кроликов электроды были вживлены, кроме того, в область поля 17 зрительной коры (Зр) ($AP=+11,0$, $SD=6,0$, $V=2,5$) и в наружное колеччатое тело (НКТ) ($AP=+6,0$, $SD=5,6$, $V=11,0$) *.

У кроликов вырабатывался оборонительный условный рефлекс на ритмичный свет (длительность условного стимула 4,2 с) с электрокожным подкреплением правой задней лапы (100 Гц, длительность серии 200 мс, длительность каждого импульса 1,0 мс). После появления регулярных поведенческих условнорефлекторных ответов начинали вырабатывать дифференцировку. В качестве дифференцировочного стимула (ДС) служил звук частотой 500 Гц, длительностью 4, 2 с. Интенсивность световых и звуковых стимулов подбиралась таким образом, что они вызывали одинаковую, отчетливо выраженную ЭЭГ реакцию и умеренно выраженную поведенческую реакцию без проявления общего двигательного беспокойства.

За опыт предъявляли 10 сочетаний положительного условного стимула (УС) с безусловным стимулом (БС) и три ДС. Всего каждый кролик получал до 260 сочетаний УС и БС и до 90 ДС.

Биопотенциалы регистрировались монополярно. Электродами служила нихромовая проволока диаметром 90 мкм. Индифферентный электрод помещался на ухе кролика. ЭЭГ регистрировалась в диапазоне от 1, 0 до 30 Гц. Условнорефлекторную поведенческую реакцию оценивали по ЭМГ флексоров правой задней лапы. ЭЭГ и ЭМГ записывали с помощью чернильнопишущего самописца ЭНО-8. ЭЭГ, кроме того, регистрировали на магнитную ленту с помощью 4-канального магнитографа японской фирмы «Нихон Кохден». В ряде случаев запись ЭЭГ велась с помощью 6-канального магнитографа той же марки. Дальнейшая обработка ЭЭГ данных проводилась с использованием ЭЦВМ «Днепр-1» и «ЕС-1020». Анализировали 4-секундные отрезки ЭЭГ в фазе до выработки условного рефлекса и в процессе его выработки и угашения: каждый опытный день до предъявления стимулов в период, непосредственно предшествующий стимулу, во время действия стимула и в последствии раздражений. Оценивались автоспектральные функции ЭЭГ $Y(S)$, все возможные попарные функции когерент-

* Координаты указаны по атласу Е. Фифковой и Дж. Маршала [1962].

ности СМ, фазовые спектры Φ , кросс-корреляционные коэффициенты для всех изучаемых пар отведений р.

Одновременно регистрировали потенциалы от четырех областей мозга: СМ, САЗДГ, РФ (ретикулярное ядро покрышки) и АВ-ядра. Кроме того, в отдельных случаях регистрировали потенциалы от Зр коры и ШКТ.

Спектры мощности определялись в пределах от 1,0 до 11,75 Гц. Всего было проанализировано 4500 спектрограмм, около 7000 функций когерентности, столько же фазовых спектров и кросс-корреляционных коэффициентов. Спектральные функции подвергались вторичной обработке: определялись их пиковые значения, из которых строились гистограммы распределений для каждой исследованной области мозга и для каждой изучаемой поведенческой ситуации*.

Локализация кончиков электродов определялась гистологически**.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При анализе полученных результатов основное внимание мы сосредоточили на сравнении между собой спектральных характеристик ЭЭГ для СМ, ДГ, РФ, АВ-ядра, а также каждой из указанных областей в различных исследованных нами функциональных состояниях. Учитывались, в частности, параметры, отражающие соотношения спектральных характеристик для различных ситуаций, которые по поведенческому проявлению соответствовали состоянию торможения.

Прежде всего мы проанализировали спектральные и корреляционные характеристики ЭЭГ в период действия положительного УС в случае отсутствия на него поведенческой условнорефлекторной реакции. Оказалось, что значения этих параметров достоверно отличались от значений, наблюдающихся при действии УС, за которым следует поведенческая условнорефлекторная реакция [Ефремова, Морозов, Маркин, 1979]. При наличии поведенческой условнорефлекторной реакции в ответ на УС наблюдаются закономерные изменения потенциалов СМ, ДГ, РФ и АВ, проявляющиеся в учащении тета-ритма в ЭЭГ этих областей мозга по сравнению с предшествующим предъявлению стимула периодом, в присутствии одинаковой повышенной частоты тета-ритма (преимущественно 6,0 Гц) и высокой скоррелированности указанных процессов в тета-диапазоне. Модальное значение тета-ритма в фоне до выработки условного рефлекса соответствовало 5,0 Гц в ЭЭГ ДГ, РФ и АВ и 5,5 Гц в ЭЭГ СМ.

* За помощь в статистической обработке данных выражаем глубокую благодарность старшему научному сотруднику М. А. Куликову.

** Морфологическая часть работы выполнена старшим научным сотрудником Ф. А. Бразовской, за что авторы приносят ей глубокую благодарность.

В ответ на УС при отсутствии поведенческой реакции животного модальное значение частоты тета-ритма в ЭЭГ СМ и АВ соответствовало 5,5 Гц, т. е. было на 0,5 Гц ниже, чем в случае наличия поведенческого ответа, хотя в ЭЭГ ДГ и РФ оно достигало 6,0 Гц, т. е. той же величины, что и при наличии поведенческой реакции (рис. 79).

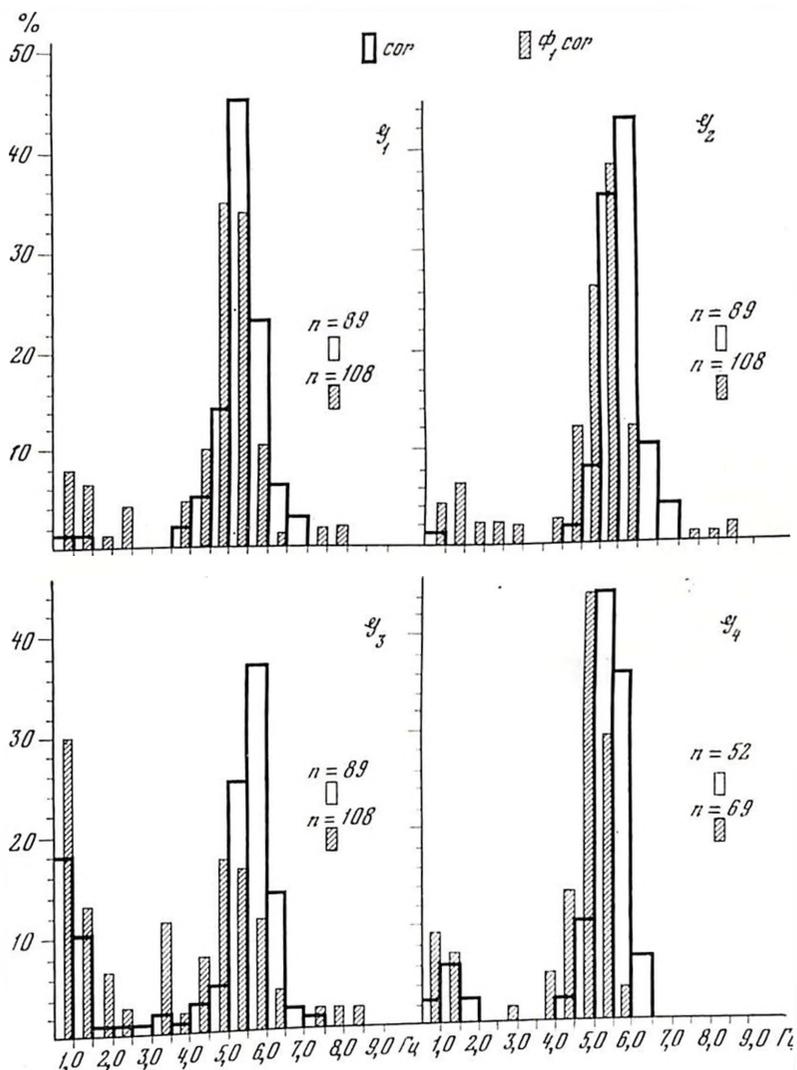


Рис. 79. Гистограммы распределения частот в спектрограммах ЭЭГ кролика в период действия положительного УС (белые столбики) и в период, непосредственно предшествующий его предъявлению (заштрихованные столбики)

Случаи соответствуют отсутствию условнорефлекторной реакции. Усредненные данные по 5 кроликам; ордината — удельный вес частот (%); абсцисса — частота (Гц); G_1 — СМ; G_2 — ДГ; G_3 — РФ; G_4 — АВ

ГИСТОГРАММА ИЗМЕНЕНИЙ ТЕТА-ЧАСТОТЫ

НАБЛЮДЕНИЙ = 48

X НАЧ. = -1,750 X КОНЕЧН. = 3,250 ШИР. БИНА = 0,500

СРЕДНЕЕ = 0,042 СИГМА = 0,834

ОШИБКА СРЕДНЕГО = 0,120 t = 0,3463

ВЕРОЯТНОСТЬ СЛУЧАЙНОГО РАЗЛИЧИЯ СРЕДНЕГО ОТ НУЛЯ P = 0,7303

-1,500 1,0 X
 -1,000 1,0 X
 -0,500 7,0 XXXXX
 0,0 17,0 XXXXXXXX
 0,500 10,0 XXXXXXXX
 1,000 6,0 XXXXX
 1,500 3,0 X
 2,000 0,0
 2,500 1,0 X
 3,000 0,0

RF

ГИСТОГРАММА ИЗМЕНЕНИЙ ТЕТА-ЧАСТОТЫ

НАБЛЮДЕНИЙ = 62

X НАЧ. = -1,750 X КОНЕЧН. = 3,250 ШИР. БИНА = 0,500

СРЕДНЕЕ = 0,218 СИГМА = 0,489

ОШИБКА СРЕДНЕГО = 0,062 t = 3,5093

ВЕРОЯТНОСТЬ СЛУЧАЙНОГО РАЗЛИЧИЯ СРЕДНЕГО ОТ НУЛЯ P = 0,0010

-1,500 0,0
 -1,000 0,0
 -0,500 5,0 XXXXX
 0,0 25,0 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 0,500 19,0 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 1,000 11,0 XXXXXXXXXXXXXXXX
 1,500 1,0 X
 2,000 1,0 X
 2,500 0,0
 3,000 0,0

AV

ГИСТОГРАММА ИЗМЕНЕНИЙ ТЕТА-ЧАСТОТЫ

НАБЛЮДЕНИЙ = 76

X НАЧ. = -1,750 X КОНЕЧН. = 3,250 ШИР. БИНА = 0,500

СРЕДНЕЕ = 0,211 СИГМА = 0,639

ОШИБКА СРЕДНЕГО = 0,073 t = 2,8718

ВЕРОЯТНОСТЬ СЛУЧАЙНОГО РАЗЛИЧИЯ СРЕДНЕГО ОТ НУЛЯ P = 0,0053

-1,500 0,0
 -1,000 2,0 XX
 -0,500 5,0 XXXX
 0,0 28,0 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 0,500 22,0 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 1,000 16,0 XXXXXXXXXXXXXXXX
 1,500 0,0
 2,000 1,0 X
 2,500 0,0
 3,000 1,0 X

SM

ГИСТОГРАММА ИЗМЕНЕНИЙ ТЕТА-ЧАСТОТЫ

НАБЛЮДЕНИЙ = 69

X НАЧ. = -1,750 X КОНЕЧН. = 3,250 ШИР. БИНА = 0,500

СРЕДНЕЕ = 0,333 СИГМА = 0,558

ОШИБКА СРЕДНЕГО = 0,067 t = 4,9580

ВЕРОЯТНОСТЬ СЛУЧАЙНОГО РАЗЛИЧИЯ СРЕДНЕГО ОТ НУЛЯ P = 0,0000

-1,500 0,0
 -1,000 0,0
 -0,500 5,0 XXXX
 0,0 22,0 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 0,500 23,0 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX
 1,000 14,0 XXXXXXXXXXXXXXXX
 1,500 3,0 XX
 2,000 2,0 XX
 2,500 0,0
 3,000 0,0

HP

Анализ параметра, отражающего изменение частоты тета-ритма в ответ на УС в той же поведенческой ситуации, показал, что его модальная величина соответствовала нулевому значению (рис. 80) в спектрограммах СМ, РФ и АВ и 0,5 Гц в спектрограммах ДГ. Средняя же величина изменения тета-частоты имела небольшое положительное значение за счет более или менее выраженной в различных областях асимметрии распределения этого параметра. Это свидетельствует о том, что в большей части случаев в ответ на предъявление УС, не сопровождающегося поведенческой реакцией, наблюдалось учащение тета-ритма, но оно было менее выражено, чем при действии УС, сопровождающегося поведенческой реакцией. Действительно, при сравнении средних величин частот тета-ритма в этих двух поведенческих ситуациях с использованием критерия Стьюдента выявилось высокодостоверное их различие.

Итак, в ответ на применение УС при отсутствии поведенческой условнорефлекторной реакции наблюдается более низкая частота тета-ритма в потенциалах СМ, ДГ, РФ и АВ, чем в ситуации с наличием поведенческого условнорефлекторного ответа. Кроме того, в первой ситуации имеет место рассогласование частот тета-диапазона в потенциалах исследованных структур мозга. При сравнении параметра, характеризующего степень совпадения частот в тета-диапазоне между потенциалами СМ, ДГ, РФ и АВ в исследуемых двух поведенческих ситуациях: при отсутствии или наличии поведенческой реакции, в ответ на УС выявилось достоверное различие по критерию χ -квадрат для всех четырех областей. По сравнению же с предшествующим действием УС фоном наблюдалось достоверное повышение уровня сходства процессов в тета-диапазоне в ситуации с отсутствием условнорефлекторного ответа.

На рис. 81 представлены спектрограммы пяти областей мозга: СМ, Зр, ДГ, РФ и НКТ во время действия УС, не сопровождающимся поведенческой условнорефлекторной реакцией. Из рисунка видно, что процессы в разных структурах по параметру частоты разделяются на две группы, в каждой из которых доминирует свое значение тета-ритма. В первой группе, куда входит СМ, Зр, ДГ, максимум тета-частоты соответствует 4,5—4,75 Гц; во второй группе, включающей РФ и НКТ, доминирует частота 6,5—6,75 Гц. Функция когерентности здесь находится на более низком уровне между большинством пар процессов, чем в случае наличия поведенческой реакции.

Рис. 80. Гистограммы изменений тета-частоты в спектрах ЭЭГ: СМ, Нир, РФ, АВ в ответ на УС при отсутствии поведенческого условнорефлекторного ответа

Абсцисса — величина изменения частоты (Гц); ордината — количество случаев; звездочками обозначено теоретическое нормальное распределение; усредненные данные по 5 кроликам

Таким образом, при действии УС, не сопровождающемся поведенческим условнорефлекторным ответом, наблюдается рас- согласование частот тета-диапазона в потенциалах исследован- ных структур мозга, более низкая частота тета-ритма (по сравне- нию с ее значением в ситуации наличия условнорефлекторного двигательного ответа), хотя УС и вызывает в среднем небольшое учащение тета-ритма, и более низкий уровень когерентности в тета-диапазоне.

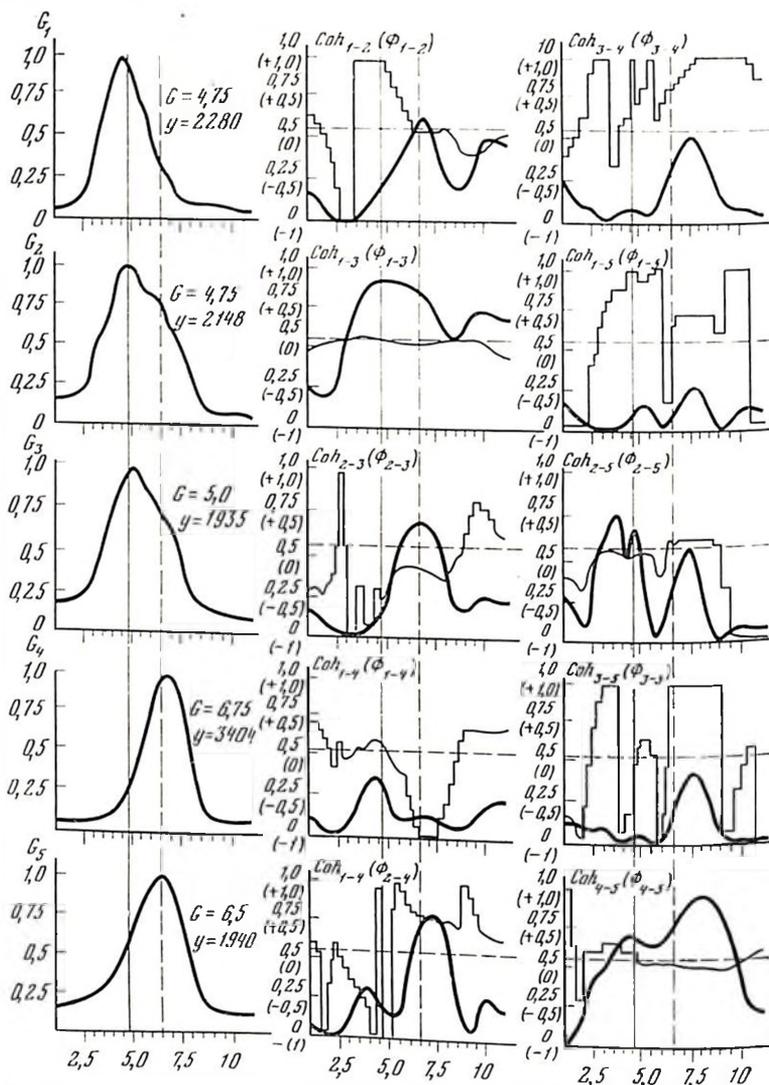


Рис. 81. Спектры мощности ЭЭГ, СМ, Зр, ДГ, РФ, НКТ, соответствующие функции когерентности и фазовые спектры во время предъявления УС, по сопровождающегося условнорефлекторной поведенческой реакцией G_1 — СМ, G_2 — ЗР, G_3 — ДГ, G_4 — РФ, G_5 — НКТ; абсцисса — частота (Гц); ордината — величина функций G — слева, Coh и Φ — середина и справа, Coh — толстая линия

При действии дифференцировочного стимула, не сопровождающемся поведенческим двигательным ответом (т. е. при выработанной дифференцировке) наблюдалось иное распределение изучаемых параметров.

Модальное значение частоты тета-ритма соответствовало 4,5 Гц, 5,0 Гц, 5,5 Гц, 4,5–5,0 Гц в ЭЭГ спектрах СМ, ДГ, РФ и АВ, т. е. его частота оказалась существенно ниже, чем в тех же процессах, при действии УС как при наличии, так и в отсутствие поведенческого условнорефлекторного ответа (рис. 82). Среднее значение изменения тета-частоты в период действия

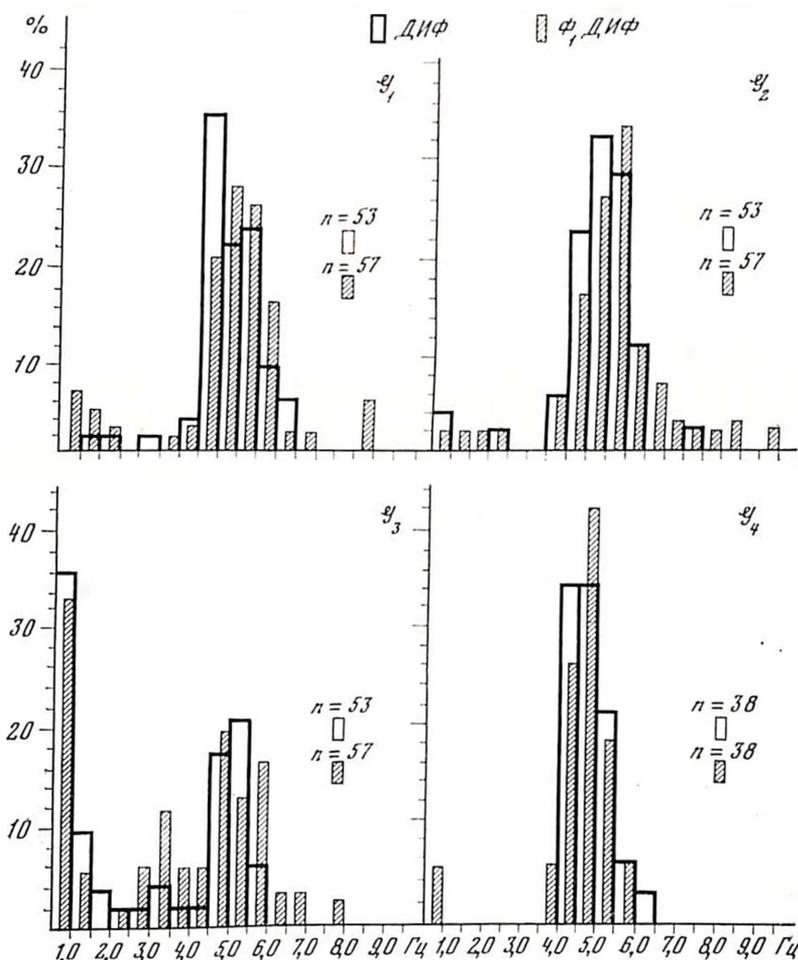


Рис. 82. Гистограммы распределения частот в спектрограммах ЭЭГ кролика в период действия ДС (белые столбики) и в период, непосредственно предшествующий его предъявлению (заштрихованные столбики)

Случаи соответствуют отсутствию поведенческой реакции; усредненные данные по 5 кроликам

Обозначения те же, что на рис. 79

ГИСТОГРАММА ИЗМЕНЕНИЙ ТЕТА-ЧАСТОТЫ

НАБЛЮДЕНИЙ = 53

X НАЧ. = -1,750 X КОНЕЧН. = 3,250 ШИР. БИНА = 0,500

СРЕДНЕЕ = -0,007 СИГМА = 0,778

ОШИБКА СРЕДНЕГО = 0,107 t = -0,4412

ВЕРОЯТНОСТЬ СЛУЧАЙНОГО РАЗЛИЧИЯ СРЕДНЕГО ОТ НУЛЯ P = 0,6648

-1,500 3,0 X X
-1,000 3,0 XXX
-0,500 10,0 XXXXXXXX
0,0 17,0 XXXXXXXXXXXXX
0,500 14,0 XXXXXXXXXXXXX
1,000 2,0 XX
1,500 2,0 X
2,000 1,0 X
2,500 1,0 X
3,000 0,0

RF

ГИСТОГРАММА ИЗМЕНЕНИЙ ТЕТА-ЧАСТОТЫ

НАБЛЮДЕНИЙ = 38

X НАЧ. = -1,750 X КОНЕЧН. = 3,250 ШИР. БИНА = 0,500

СРЕДНЕЕ = -0,007 СИГМА = 0,534

ОШИБКА СРЕДНЕГО = 0,087 t = -0,0759

ВЕРОЯТНОСТЬ СЛУЧАЙНОГО РАЗЛИЧИЯ СРЕДНЕГО ОТ НУЛЯ P = 0,9379

-1,500 0,0
-1,000 5,0 XX
-0,500 4,0 XXX
0,0 15,0 XXXXXXXXXXXXX
0,500 13,0 XXXXXXXXXXXXX
1,000 2,0 X
1,500 1,0 X
2,000 0,0
2,500 0,0
3,000 0,0

AV

ГИСТОГРАММА ИЗМЕНЕНИЙ ТЕТА-ЧАСТОТЫ

НАБЛЮДЕНИЙ = 57

X НАЧ. = -1,750 X КОНЕЧН. = 3,250 ШИР. БИНА = 0,500

СРЕДНЕЕ = -0,105 СИГМА = 0,763

ОШИБКА СРЕДНЕГО = 0,101 t = -1,0413

ВЕРОЯТНОСТЬ СЛУЧАЙНОГО РАЗЛИЧИЯ СРЕДНЕГО ОТ НУЛЯ P = 0,5030

-1,500 2,0 XX
-1,000 4,0 XXX
-0,500 11,0 XXXXXXXXX
0,0 18,0 XXXXXXXXXXXXX
0,500 15,0 XXXXXXXXXXXXX
1,000 4,0 XXXX
1,500 0,0 X
2,000 1,0 X
2,500 1,0 X
3,000 0,0

SM

ГИСТОГРАММА ИЗМЕНЕНИЙ ТЕТА-ЧАСТОТЫ

НАБЛЮДЕНИЙ = 57

X НАЧ. = -1,750 X КОНЕЧН. = 3,250 ШИР. БИНА = 0,500

СРЕДНЕЕ = -0,303 СИГМА = 0,715

ОШИБКА СРЕДНЕГО = 0,095 t = -3,1976

ВЕРОЯТНОСТЬ СЛУЧАЙНОГО РАЗЛИЧИЯ СРЕДНЕГО ОТ НУЛЯ P = 0,0024

-1,500 6,0 XXXXX
-1,000 1,0 X
-0,500 10,0 XXXXXXXX
0,0 25,0 XXXXXXXXXXXXXXXX
0,500 12,0 XXXXXXXXXX
1,000 2,0 XX
1,500 0,0
2,000 0,0
2,500 0,0
3,000 0,0

HiP

ДС было отрицательное, хотя модальная величина этого параметра соответствовала нулевому значению (рис. 83). Кроме того, при действии ДС паблюдалось более выраженное рассогласование частот в тета-диапазоне, чем при действии УС (даже в случае отсутствия поведенческого условнорефлекторного ответа). Различие это, определяемое по критерию χ -квадрат, оказалось высокодоверным.

При сравнении степени схождения между процессами в тета-диапазоне изучаемых структур мозга в различных поведенческих ситуациях оказалось, что наименьший ее уровень — 45% — паблюдается при действии ДС. При действии же УС, сопровождающемся (УС+) и не сопровождающемся (УС-) поведенческим ответом эта величина соответственно достигала более высоких значений — 97,1 и 80,9%. В фоне перед УС+ и перед УС- этот параметр соответствовал значениям 56,4 и 54,2%. Интересно отметить, что по этому параметру все указанные функциональные состояния, за исключением фоновых, достоверно различались между собой (по критерию χ -квадрат). Это означает, что ситуации с наличием или с отсутствием условнорефлекторного поведенческого ответа, а также при действии ДС сопровождаются различным соотношением электрических процессов в исследованных структурах мозга. Кроме того, это свидетельствует о том, что действие УС, даже не сопровождающееся поведенческой реакцией, тем не менее вызывает соответствующую электрографическую реакцию. Характер этой реакции (увеличение схождения тета-частоты между исследованными процессами) оказался одинаковым как при действии УС+, так и УС-. Однако во втором случае схождение было менее выражено, чем в первом. Действие же ДС (при отсутствии моторного ответа) более чем в 50% случаев сопровождалось рассогласованием процессов в тета-диапазоне.

Итак, анализ представленных в данном исследовании результатов, а также результатов предыдущей нашей работы [Ефремова, Морозов, Маркин, 1979] показал, что действие как положительного, так и отрицательного условных стимулов сопровождается наличием тета-ритма в потенциалах сенсомоторной области новой коры, дорсального гиппокампа, ретикулярной формации среднего мозга и антеровентрального ядра таламуса. Однако паблюдается существенное различие между электрографическими параметрами, отражающими соотношение между электрическими процессами указанных мозговых структур, сопровождающими эти два функциональных состояния. Во-первых, в состоянии, соответствующем координированному возбуждению, паблюдается высокий уровень схождения процессов в тета-диапазоне, а в тормозных состояниях (при действии дифференци-

Рис. 83. Гистограммы изменений тета-частоты в спектрах ЭЭГ: SM, Hip, RF, AV в ответ на ДС при отсутствии поведенческой реакции

Обозначения те же, что на рис. 80

ровочного стимула или положительного условнорефлекторного стимула, не сопровождающегося поведенческой условнорефлекторной реакцией), наоборот, рассогласованием этих процессов. Кроме того, частота тета-ритма в первом случае выше, чем во втором [Ефремова, Морозов, Маркин, 1979].

В предыдущей работе [Ефремова, Морозов, Маркин, 1979] мы попытались аргументировать положение о том, что тета-ритм является процессом, функционально объединяющим структуры мозга в единую интегрированную систему, обеспечивающую выполнение того или иного поведенческого акта. Результаты настоящей работы, с другой стороны, подтверждают то же положение. Это заключается в том, что при наличии тормозного состояния объекта происходит дезинтеграция активности структур мозга, участие которых, как это было показано ранее [Ефремова, Морозов, Маркин, 1979], необходимо для осуществления целенаправленного поведенческого акта. Электрографическим выражением такого тормозного состояния является рассогласование процессов в тета-диапазоне между потенциалами исследованных нами структур мозга, что, по-видимому, является отражением функциональной дезинтеграции системы, обеспечивающей выполнение целенаправленного поведенческого акта.

Таким образом, по нашему мнению, процесс торможения не локализуется в какой-либо одной структуре мозга, а имеет в своей основе определенные соотношения процессов между мозговыми образованиями. Это хорошо согласуется с представлением Э. А. Асратяна [1970] о том, что процесс внутреннего торможения локализуется не в месте представительства условного или безусловного стимула, а в промежуточном звене условнорефлекторной системы.

Сделанные выводы поставили перед нами вопрос о том, с какими образованиями мозга связано управление процессами интеграции или дезинтеграции структур мозга.

Результаты проведенного апализа показали, что в тормозных состояниях тета-ритм сохраняется в 3 из 4 исследованных структурах мозга: в СМ, ДГ, АВ, но частота его (4,5—5,0 Гц) достоверно ниже (по критерию Стьюдента) по сравнению с состоянием координированного возбуждения (6,0 Гц). В потенциалах же РФ тета-ритм наблюдался достоверно реже, чем в фоне или при выполнении условнорефлекторного поведенческого акта в ответ на УС.

В литературе есть указания на то, что РФ среднего мозга способствует повышению синхронности биоэлектрических процессов между различными областями мозга. Так, в ответ на краткосрочное электрическое раздражение мезенцефалической РФ наблюдалось большее сходство вызванных потенциалов зрительной и моторной коры по сравнению с теми же ВП на адекватный раздражитель (вспышку света). Кроме того, ВП зрительной и моторной коры на вспышку света становились более сходными при условии предварительной стимуляции [Ливанов, 1975; Яку-

нова, Игнатъев, 1977] РФ среднего мозга. Есть также данные о том, что в последствии электрических раздражений РФ среднего мозга увеличивалось сходство потенциалов различных областей новой коры [Янсон, 1973]. В нашей предыдущей работе [Ефремова, Морозов, Маркин, 1979] было показано, что участие РФ среднего мозга необходимо для осуществления условнорефлекторного двигательного ответа. В той же работе показано, что правильное выполнение условнорефлекторного ответа неизменно сопровождается учащением тета-ритма в потенциалах коры и подкорковых образованиях. В то же время учащение тета-ритма связывается в электрофизиологической литературе с активацией РФ [Yokota, Fajimori, 1964; Котляр, Шульговский, 1967].

Результаты настоящей и предыдущей нашей работы [Ефремова, Труш, 1974] свидетельствуют о том, что при тормозных состояниях наблюдается значительно менее выраженное учащение тета-ритма в потенциалах коры и подкорковых образованиях в ответ на стимул, а при углублении тормозного процесса наблюдается даже его урежение.

Все эти данные, по нашему мнению, свидетельствуют о том, что РФ среднего мозга играет существенную роль в развитии процессов, способствующих проявлению как координированного возбуждения, так и процесса торможения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты представленной работы позволяют нам считать, что тета-ритм в потенциалах исследованных структур мозга сопровождает как состояние координированного возбуждения, так и торможения. Различие в этих двух состояниях находит отражение в различной частоте тета-ритма, а также в неодинаковом соотношении процессов в тета-диапазоне между структурами мозга.

Электрографическим выражением процесса торможения в центральной нервной системе, по данным настоящей работы, является снижение частоты тета-ритма и рассогласование процессов в тета-диапазоне в потенциалах коры и подкорковых образованиях мозга.

Существенную роль в развитии процесса торможения играет РФ среднего мозга.

ФРОНТАЛЬНЫЙ НЕОКОРТЕКС КАК ЗВЕНО ЦЕЛОСТНОЙ ТОРМОЗНОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА

Уровень бодрствования мозга зависит от деятельности специфических активирующей и тормозной систем. Функционируя в тесном взаимодействии, они обеспечивают тот уровень активации, который наиболее адекватен проявлению поведения, целесообразного в данных условиях внешней среды.

Неспецифические активирующие и тормозные эффекты вызываются стимуляцией структур, расположенных в стволовой ретикулярной формации мозга. Однако экспериментальные данные, накопленные в последнее время, показывают, что элементы активирующей и тормозной систем часто не локализованы. Генерализованные изменения в активности мозга удается вызывать раздражением не только ствола, но и межучасточного мозга и коры больших полушарий.

В наших исследованиях [Беленков, Щербаков, 1970] установлено вовлечение височной коры в эффект неспецифической активации мозговой деятельности. Мы показали, что двустороннее функциональное (холодовое) выключение височных областей у кошек способствует развитию у них дремотного состояния. Реакции животных на стимулы внешней среды при этом отсутствуют или резко ослабляются, выработанные условные рефлексы выпадают. Во всех подкорковых и корковых структурах электрическая активность, по показаниям ЭЭГ, во время выключения височной коры снижалась [Беленков, Федотова, 1972]. Поскольку эффекты выключения височного неокортекса чрезвычайно сходны по своему проявлению с эффектами разрушения активирующих ростральных структур стволовой ретикулярной формации, представлялось возможным полагать, что височный неокортекс входит как составная часть в неспецифическую активирующую систему мозга [Беленков, 1975]. Предположив, что выключение из деятельности любой структуры, входящей в состав неспецифической активирующей системы в целом, Ю. Косюга [1976], а затем Александрова и Байченко провели опыты, в которых изучалась активность рострального отдела ствола мозга у кошек в условиях двустороннего обратимого холодового выключения височной коры. Оказалось, что при этом многие нейроны рострального отдела ствола мозга снижают или вовсе прекращают свою импульсацию.

Можно полагать, что по такому же принципу целостной организации функционирует неспецифическая тормозная система. Возможно, что и она объединяет в себе структуры различных уровней. Ниже будут представлены материалы в пользу включения фронтального неокортекса в неспецифическую тормозную систему.

Согласно литературным данным, общее торможение мозговой деятельности можно вызвать электрическим раздражением целого ряда субкортикальных и кортикальных структур. В то же время повреждение таких структур приводит к неспецифической активации различных деятельностей мозга. К такого рода тормозным структурам относят нижние отделы ствола мозга, некоторые ядра среднего мозга, медиальную группу ядер гипоталамуса, передние ядра таламуса, хвостатые ядра. Из корковых областей к неспецифической тормозной функции, по-видимому, имеют отношение фронтальные отделы, включая сенсомоторные и лобные зоны. Можно полагать, что эти образования содержат элементы, входящие в единую неспецифическую тормозную систему.

Одним из характерных эффектов обратимого холодого выключения сенсомоторных областей, как показали наши эксперименты [Беленков, Сосенков, 1972; 1974] является резко выраженное возбуждение. Кошки при этом непрерывно передвигаются по клетке, совершая движения, подобные прыжкам, мяукают, урчат и т. п. По причине нарушения локомоции они при этом нередко перемещаются ползком, цепляясь за пол клетки когтями. Двигательную активность животных можно характеризовать как неудержимую. Одновременно наблюдается сильная одышка, тахикардия, расширение зрачков. В связи со значительным возбуждением у всех кошек в состоянии выключения сенсомоторных областей происходило возобновление проявления угашенных в исходном состоянии ориентировочно-исследовательских реакций.

Сепаратные выключения сомато-сенсорных и моторных областей вызывали одну и ту же картину общего возбуждения. Отличия состояли лишь в интенсивности и длительности проявления приступов возбуждения. Последнее было наиболее выраженным и длительным при одновременном выключении всей сенсомоторной коры. По прекращении холодого воздействия на кору кошки быстро успокаивались, но при повторных ее выключениях вновь приходили в крайне возбужденное состояние.

Возбуждающий эффект отмечался не только при выключении фронтальных областей коры, но и при их хирургическом удалении [Абакаров, 1974]. Однако это имело место только в самом начале послеоперационного периода, до того, как начинали выступать компенсаторные проявления. В отдаленные сроки послеоперационного периода, а также при многократном повторении функциональных выключений моторной коры первоначально наблюдаемые расстройства исчезали.

Таким образом, как во время первых функциональных выключений фронтальных областей коры, так и в предшествующий компенсациям послеоперационный период у животных проявляется гиперактивность и гиперреактивность. Сходные эффекты, по литературным данным, отмечаются при аналогичных операциях у собак и обезьян. Ослабление тормозных процессов происходит при удалении любой из передних частей неокортекса — сенсомоторных, лобных, орбитальных.

Возникновение после выключения фронтальных областей коры гиперактивности и гиперреактивности представляет собой феномен общего снижения тормозных функций мозга, в силу чего и начинают доминировать генерализованные явления возбуждения. В пользу этого говорят сделанные нами и другими авторами наблюдения, что в условиях как функциональных, так и хирургических выключений фронтального неокортекса происходит одновременное растормаживание многих мозговых функций: повышается пищевая возбудимость, растормаживаются классические и инструментальные условные рефлексы, нарушаются отсроченные реакции и т. д. [Шумилина, 1949; Шустин, 1955; Батуев, 1970; Беленков, Сосенков, 1972; Абакаров, 1974]. Характерно, что опериро-

важные животные успокаиваются под действием седативных препаратов, которые нормализуют, в частности, способность проявлять отсроченные реакции. Лобные доли оказывают тормозящее влияние и на поведение у людей [French, Harlow, 1955]. Так называемый лобный синдром характеризуется импульсивностью, раздражительностью, эйфорией и другими проявлениями растормаживания.

Характерным эффектом выключения из деятельности передних отделов коры является возникновение у животных гиперфагии. Предварительно накормленные до полного насыщения кошки во время обратимого выключения сенсомоторной коры с жадностью набрасывались на пищу [Сосенков, 1974].

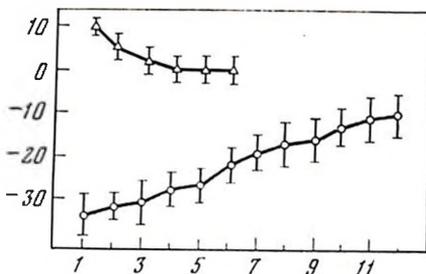
Учитывая, что пищевое и другие формы поведения в значительной степени определяются функцией гипоталамуса, мы исследовали изменения возбудимости этой структуры при обратимом холодовом выключении фронтального неокортекса. М. П. Ломаревым [1978] были проведены эксперименты на кошках с электродами, вживленными в гипоталамус. У тех же животных над сенсомоторными отделами коры были установлены охлаждающие капсулы. С помощью раздражающих электродов с различных пунктов гипоталамуса в опытах вызывали различные эмоционально окрашенные поведенческие реакции — захватывание пищи на фоне исходного состояния сытости, ярость, страх и т. п. Сравнивались пороги возникновения этих реакций на центральную стимуляцию гипоталамуса в зависимости от функционального состояния сенсомоторной коры. Опыты показали, что выключение из деятельности этого фронтального отдела неокортекса вызывает повышение возбудимости гипоталамических структур: в период выключения сенсомоторной коры происходило снижение порогов центрально вызываемых реакций. Одновременно наблюдалось возникновение гиперфагии и других поведенческих проявлений неспецифического растормаживания. Для сравнения производились функциональные выключения затылочной коры. При этом пороги раздражения тех же пунктов гипоталамуса не только не снижались, но даже наблюдалась тенденция к их повышению. В ходе повторных выключений первоначально наблюдаемые сдвиги уменьшались, что следует рассматривать как компенсаторные явления (рис. 84). Таким образом, эти опыты выявили еще один аспект доказательств в пользу вовлечения фронтального неокортекса в неспецифическую тормозную систему. Функциональное выключение этой структуры проявилось в растормаживании реакций, вызываемых с гипоталамуса. С этим согласуются данные, полученные Зиловым [1977], согласно которым электрическая стимуляция фронтальной коры повышает порог пищевой реакции, вызываемой электрическим раздражением гипоталамуса.

Активирующий эффект выключения фронтального неокортекса не ограничивается повышением возбудимости подкорковых структур. Сотрудники нашей лаборатории А. К. Агнаев и Э. Г. Заркешев показали, что при функциональном холодовом выключении

фронтального неокортекса существенно усиливается фоновая активность нейронов теменных зон коры, особенно тех, которые разряжаются с низкой частотой. Из 52 таких нейронов 27 повышали частоту своих разрядов вдвое. В свете имеющихся фактов фронтальную область коры можно представить как звено тормозной системы мозга, охватывающей стволовые, диэнцефальные и кортикальные структуры и функционирующие в нераздельном единстве. В пользу этого свидетельствует, в частности, то, что эффекты повреждений и электрических стимуляций ряда подкорковых образований проявляют сходства с эффектами выключения и раздражения фронтальных зон коры полушарий. Например, при разрушении

Рис. 84. Изменение порогов эмоционально-поведенческих реакций, вызываемых стимуляцией гипоталамуса при функциональных выключениях сенсомоторной (кружки) и затылочной (треугольники) областей коры и их восстановление при повторных выключениях

Абсцисса — порядковые номера холодовых выключений; ордината — отношение изменения средних величин пороговой силы тока при выключении к исходному уровню (%); усредненные данные для всех животных



хвостатых ядер также наблюдается растормаживающее влияние на поведение животных [Орджоникидзе, 1963; Дельгадо, 1971; Денисова, 1970]. Наоборот, прямое раздражение хвостатых тел вызывает торможение поведенческих актов, общее угнетение, переходящее в сон. Согласно данным Д. Дельгадо [1971], стимуляция хвостатого ядра приводит к потере аппетита, подавлению агрессивного поведения. Тормозной эффект стимуляции хвостатого ядра констатирован и в клинической практике у человека.

А. К. Агнаев изучал влияние функционального (холодового) выключения сенсомоторной коры у кошек на фоновую активность нейронов головки хвостатого тела. Было обнаружено, что при этом 70% обследованных нейронов повышали свою активность в среднем в 2 раза, а некоторые клетки — в 4 раза. Наряду с этим растормаживающим эффектом выключения сенсомоторной коры 10% нейронов проявили резкое снижение частоты импульсации, 20% нейронов не изменили уровня своей активности. Следует отметить, что активирующий эффект охлаждения сенсомоторной коры на нейроны хвостатого тела развивался лишь по мере того, как температура корковой ткани падала до 22–20°. При меньшей степени охлаждения сенсомоторной коры проявлялся эффект ее раздражения. На состоянии нейронов хвостатого тела это сказывалось в угнетении их активности. Динамика частоты импульсации нейрона хвостатого тела в процессе охлаждения сенсомоторной коры представлена на рис. 85. Эти данные согласуются с нашими ранее проведенными исследованиями [Сосенков, Чирков, 1970;

Belenkov, 1977], в которых было показано, что развитию холодого выключения предшествует стадия холодового раздражения (рис. 86).

Тот факт, что определенный процент нейронов хвостатого тела при функциональном выключении сенсомоторной коры характеризуется снижением частоты импульсации или полным ее прекращением, можно представить себе как следствие того, что хвостатые тела имеют в своем составе элементы, относящиеся к единой тормозной неспецифической системе мозга. Когда из деятельности выключается ее корковое звено — фронтальный неокортекс, нарушается активность всей системы, включая и те элементы, которые расположены в пределах хвостатого тела. Как и фронтальные отделы коры, хвостатые тела являются полифункциональными образованиями, состоящими из элементов различного назначения. В данных опытах мы осуществили попытку выявить функцию тех элементов хвостатых тел, которые включены в целостно-интегрированную тормозную систему.

Очевидно, что в тормозную систему входят и некоторые структуры зрительного бугра. Повреждение передних ядер таламуса не только у животных, но и у человека приводит к растормаживанию нервной деятельности [Сыренский, 1970; Gybels, Martin, 1970]. Электрическое раздражение тех же ядер вызывает тормозной эффект в виде подавления моторной активности и условнорефлекторных ответов, подобный эффектам раздражения хвостатых ядер и фронтальной коры. При раздражении передних ядер таламуса в коре и подкорных образованиях также возникает электрическая

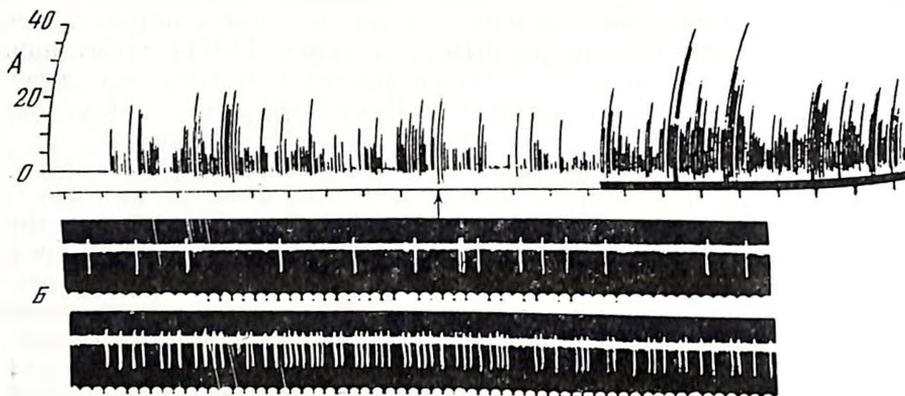
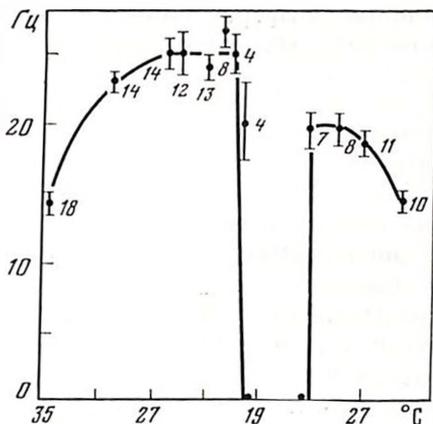


Рис. 85. Изменение импульсной активности нейрона головки хвостатого ядра при функциональном (холодовом) выключении сенсомоторной коры у обезьяны (диплацип) кошки

А — частота разрядов нейрона (имп/с), стрелка обозначает начало холодового воздействия, черная полоса — период выключения ($22-20^{\circ}\text{C}$); отметка времени 10 с;
 Б — активность того же нейрона до (верхняя трасса) и во время функционального выключения сенсомоторной коры (нижняя трасса); отметка времени 50 мс

Рис. 86. Усредненные данные изменения частоты разрядов нейронов коры больших полушарий кошки при ее охлаждении

Ордината — частота разрядов (Гц); абсцисса — температура охлаждаемого участка (°C); точками обозначены средние арифметические (\bar{M}) частоты разрядов клеток, количество которых указано цифрами; вертикальные линии — стандартное отклонение



активность, характерная для тормозных процессов — веретена, реакция вовлечения и т. п. [Олешко, 1977; Grastyan, Angyan, 1967].

Цельзя исключить, что в неспецифическую тормозную систему включены также и некоторые образования гипоталамуса. Известно, что стимуляция его медиальных ядер тормозит целенаправленное поведение у животных, а разрушение превращает исходно спокойных животных в чрезвычайно активных и агрессивных.

В ретикулярной формации ствола мозга выделена тормозная зона, занимающая нижние отделы продолговатого мозга и варолиевского моста. Это подтвердили эксперименты, продемонстрировавшие возникновение реакции пробуждения (десинхронизации ритмов в ЭЭГ) при инактивации нижних отделов ствола барбитуратами путем введения их в питающую эти отделы артерию [Magni et al., 1959]. Показано, что при стимуляции нижних отделов ретикулярной формации в коре полушарий появляются высокоамплитудные медленные колебания типа веретен.

Имеются, таким образом, основания заключить, что тормозные структуры, располагающиеся на разных уровнях головного мозга связаны между собой. Выключение из деятельности любой из них нарушает функцию тормозной неспецифической системы в целом, что проявляется в повышении уровня активации всего мозга. Наоборот, стимуляция этих структур независимо от их местоположения приводит к генерализованному торможению деятельности мозга. В системно организованные модулирующие тормозные влияния вовлечены и фронтальные области коры, которые осуществляют свою неспецифическую тормозную функцию как звено единого тормозного механизма.

Существует точка зрения, что кора занимает «экстрапозицию» относительно нижележащих активирующих и тормозных структур, контролируя их деятельность. Однако, поскольку не только стимуляцией корковых пунктов можно вызывать десинхронизацию или синхронизацию биопотенциалов, блокаду или облегчение вос-

ходящих афферентаций, но и стимуляцией нижерасположенных ретикулярных структур, в равной степени можно говорить и о субкортикальном контроле функций неокортекса. Изучая влияния мезэнцефалической ретикулярной формации, заднелатерального комплекса подушки и других подкорковых образований на возбудимость затылочной коры у кошек, Л. Халуца и др. (Chalupa et al., 1973) пришли к заключению, что изменения вызванных потенциалов зависят от силы раздражения, степени анестезии, но не зависят от локализации раздражения.

Сложноорганизованные активирующая и тормозная системы, простирающиеся от низших уровней мозга до коры полушарий, очевидно, способны контролировать уровень активности мозга только в своем целостном взаимодействии. Иницирующие возбуждения в их пределах могут возникать то на верхних, то на нижних уровнях. Например, у человека активация и торможение мозговой деятельности, возникающие на речевой основе, вероятно, запускаются с коркового уровня, в то время как генерализованные сдвиги, сопровождающие ориентировочные рефлексы, начинаются с возбуждения субкортикальных уровней.

Нарастающий поток информации гистологического и биоэлектрического порядка выявляет наличие восходящих и нисходящих связей между различными образованиями активирующей и тормозной систем на различных уровнях мозга. Это обеспечивает объединение структур в сложные целостные системы, которые работают в единстве. Изменение состояния любой из структур, входящих в систему, отражается на функции всей системы. Кора полушарий, осуществляя высшие специфические функции, вносит свой, во многих отношениях чрезвычайный вклад в приспособительные механизмы первичной системы. Тем не менее она никогда не работает независимо от нижележащих структур, которые в значительной мере определяют текущую специфику кортикальных функций. Иными словами, кора может проявлять свои особые качества только в целом мозге, точно так же как нормальная деятельность подкорковых образований нарушается при отсутствии влияния со стороны коры. В таком аспекте следует рассматривать нарушение тормозных процессов при функциональных выключениях фронтальных отделов коры, а также снижение общего уровня активности мозга при выключении височного неокортекса. Каждая из этих кортикальных структур представляет собой соответственно звено целостной тормозной и активирующей систем мозга.

ПОВЕДЕНИЕ КАК СИСТЕМА НАСТРОЙКИ МОЗГА НА СОПОДЧИНЕННЫЙ РЯД ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ СИГНАЛОВ

Классическая теория физиологии высшей нервной деятельности создана ее великими творцами И. М. Сеченовым и И. П. Павловым на основе распространения рефлекторного принципа на функции всего мозга и поведение организма в целом. Подобно закономерностям механики Ньютона, не устаревшим с возникновением релятивистской физики, теория высшей нервной деятельности Сеченова—Павлова не потеряла своей значимости в свете новых фактов и идей современной нейрофизиологии, но естественно претерпевает определенную трансформацию.

С этих позиций в настоящей публикации мы рассматриваем некоторые обобщенные представления о нейрофизиологических основах поведения как о системе настройки мозга на иерархически расположенные по вертикали зависимые ряды раздражителей, где ведущим является базовый ряд так называемых безусловных, подкрепляющих стимулов, связанных с удовлетворением той или иной потребности — пищевой, половой, потребности самосохранения и т. д. На него налагаются, наслаиваются ряды условных раздражителей — сигналов, знаков безусловных. Эти сигналы — по терминологии павловской школы — могут быть «натуральными», собственными признаками данного объекта, удовлетворяющего потребность, и условными раздражителями в более общем смысле, в качестве которых могут выступать любые факторы внешней и внутренней среды, включая фактор времени. Условные раздражители могут быть положительными, отрицательными или неопределенными.

Следует остановиться на термине «безусловный стимул». Под этим понимается такой раздражитель, действие которого является врожденным. И. П. Павлов предлагал называть вызываемые им рефлексы видовыми в противоположность условным — индивидуальным [Павлов. Собр. соч., 1951, т. IV, с. 39]. Однако абсолютное противопоставление безусловных раздражителей условным даже в поведенческом плане было бы неверным, так как для проявления безусловных, как известно, требуются также определенные условия (например, для пищевого — известная степень голода животного), и только при их наличии такого рода раздражители могут выступать в качестве подкрепления (рис. 87). В то же время всякий условный раздражитель несет в себе элементы безусловного, прежде всего ориентировочного и оборонительного, что особенно проявляется при первом восприятии нового и неожиданного фактора.

Тем более невозможно категорически противопоставлять упомянутые виды стимулов в нейрофизиологическом плане, так как анализ всякого раздражителя начинается с восприятия и измерения его как физического или химического фактора. И все же

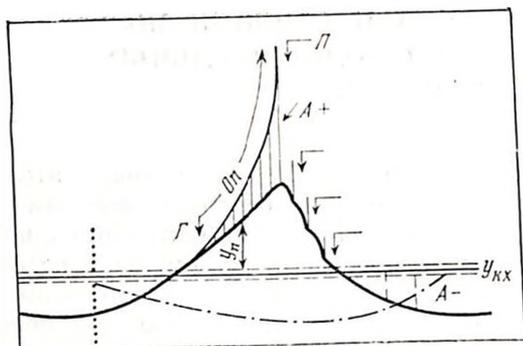


Рис. 87. Примерная схема соотношений между уровнями констант гомеостаза ($U_{кк}$), пищевой потребности (U_n) и аппетита

$+A$ — положительный аппетит; $-A$ — отрицательный аппетит; Γ — появление чувства голода; On — область действительности подкрепления (P); вертикальный пунктир — начало сдвига $U_{кк}$

можно утверждать, что безусловное действие раздражителей связано в первую очередь с врожденной *постоянной* настройкой ряда звеньев специализированных анализаторов, оценивающих достаточно объективно параметры данного фактора определенной модальности. Примеров такой настройки множество, приведем лишь два. На рис. 88, а, б показана постоянная настройка входных звеньев слуховой системы на звуковые колебания определенной частоты и силы, а на рис. 88, в — д — кривые спектральной чувствительности сетчатки глаз человека, макаки и золотой рыбки: их всех объединяет способность к различению цветов. В обоих примерах общим для кривых является наличие максимума и пологих ветвей, показывающих снижение чувствительности по мере удаления параметров стимула от показателя пиковой настройки.

В противоположность этому анализ условных сигналов, который в конечном счете сводится к определению их биологического качества, происходит по принципу индивидуально приобретаемой *переменной* настройки уже не отдельного анализатора, а общей интегративной анализирующей системы мозга. Настройка происходит на положительный сигнал, связанный с удовлетворением данной потребности. Прочие раздражители — неподкрепляемые — распределяются в зависимый от положительного горизонтальный иерархический ряд, причем каждый из них вызывает все меньшее возбуждение центральной нервной системы по мере нарастания разности между параметрами — физическими или химическими — положительного и отрицательного сигналов [Кратин, 1967, 1977]. Замечательно то, что кривая переменной, динамической настройки в целом имеет такой же вид (рис. 89, б), как и вышеприведенные кривые постоянной, статической настройки. Все эти кривые относятся, как это легко заметить, к резонансному типу. Это существенно, так как тем самым обнаруживается общность механизмов мозга, связанных с функцией анализа раздражителей.

Резонансное возбуждение порождается в значительной мере активирующей системой мозга, но регулируется и контролируется центральной анализирующей системой. Поскольку система активации представлена не только в стволе мозга и таламусе, но и

в коре, а высшие аналитические функции, как можно уверенно утверждать, связаны в первую очередь с корой, то совмещение функции его контроля, очевидно, наиболее полно происходит именно на кортикальном уровне.

Одним из доказательств этого являются наши экспериментальные данные [Кратинг и др., 1978], полученные при сравнительном изучении закономерностей анализа световых сигналов. Опыты проводились сперва на интактном животном (копика), а затем осуществлялась перерезка ручек верхних холмов (см. схему — рис. 89, з).

При наличии всех связей мозг животного на сигнал активируется прямо пропорционально тонкости дифференцирования сигналов (рис. 89, а, б), как это наблюдалось нами ранее, и на звуковые стимулы [Кратинг, 1967].

Прекращение доступа афферентной импульсации в ствол мозга по коллатералиям от зрительного тракта в общем сохраняет зависимость степени активации мозга от знака сигнала. При этом, однако, наблюдается нарушение тонкой зависимости силы реакции от близости дифференцируемого стимула к положительному: на разную освещенность — 125 и 85 лк — степень активации

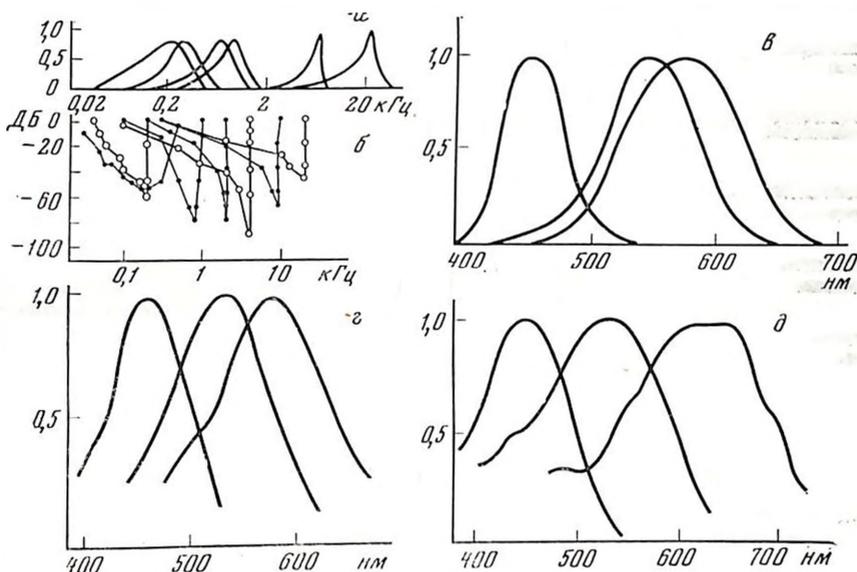


Рис. 88. Кривые настройки элементов слуховой и зрительной систем

а — амплитудно-частотные характеристики базилярной мембраны: абсцисса — частота звука (кГц), ордината — относительная амплитуда ответа [по: Johnstone, Selick; физиология сенсорных систем, 1972]; б — частотно-пороговые кривые ответов нейронов первого порядка (запись от отдельных волокон слухового нерва обезьяны): абсцисса — частота звука (кГц), ордината — интенсивность звука (дБ) затухания относительно условного исходного уровня [по: Katsuki, 1966]; в — кривые спектральной чувствительности глаза человека [по: Бонгард, Смирнов, 1955]; з — спектры поглощения колбочковых пигментов макаки; д — то же золотой рыбки [по: Marks, 1964, 1965], абсцисса — длина световой волны, ордината — относительная чувствительность [в—д из: Физиология сенсорных систем, 1971]

ции примерно одинакова (рис. 89, в). Это мы рассматриваем как результат выпадения кортико-фугальных регулирующих влияний, которые ранее поступали в ствол среднего мозга по тем же ручкам верхних холмов.

Мы исходим из следующей схемы взаимодействия активирующей и анализирующей системы (рис. 90). Афферентные сигналы, приходящие в кору по быстропроводящим лемнисковым путям, вызывают первую волну активации, тем самым мобилизуют систему интегративного анализа. Вслед за ней приходит залп генерализованной импульсации как результат возбуждения РФ ствола, что приводит ко второй волне активации. В результате анализа раздражителя по его биологическому качеству в коре формируется нисходящий поток регулирующей импульсации, достигающий РФ и контролирующей ее дальнейшее возбуждение. Вследствие этого возникает третья волна активации, сила которой определена уже биологическим качеством сигнала.

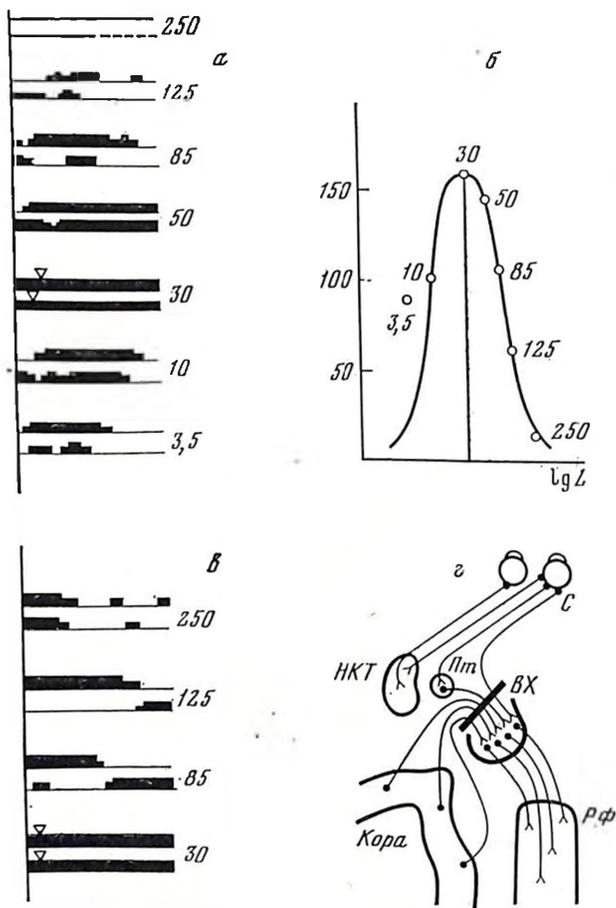
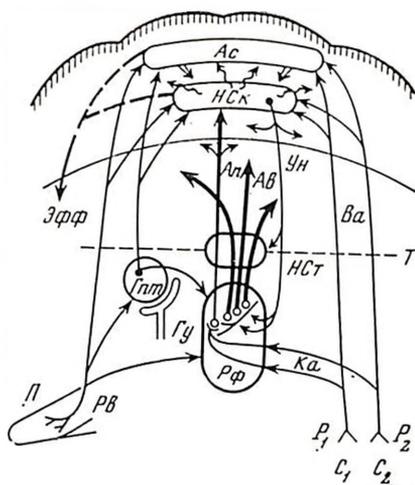


Рис. 89. Распределение реакций активации ЭЭГ кошки на световые вспышки разной биологической значимости

а — диаграмма реакций ЭЭГ у интактного животного; б — соответствующая кривая «резонансной настройки»; в — диаграмма реакций ЭЭГ после перерезки ручек верхних бугров; г — морфологическая схема с указанием места пересечения ручек. На а и в: вертикальные линии — момент включения вспышек света (цифры — интенсивность, лк), горизонтальные — условные изображения 20-секундных отрезков ЭЭГ: ширина линии прямо пропорционально соответствует степени активации мозга, треугольником показан момент схватывания нити кошкой (30 лк — положительный сигнал, остальные — отрицательные); абсцисса — логарифм освещенности, ордината — величина реакций ЭЭГ в условных единицах. На г: С — сетчатка глаза, НКТ — наружное колленчатое тело, Пт — претектальная область, ВХ — верхний холм, РФ — ретикулярная формация ствола мозга

Рис. 90. Схема взаимодействия аналитизирующей и активирующей систем (при пищевом подкреплении)

АС — анализирующая система; НСК, НСТ, РФ — отделы несцифической системы — соответственно коры, таламуса и РФ среднего мозга; Гнт — гипоталамус; Т — таламус; С₁, С₂, П — условные и подкрепляющие раздражители; Р₁, Р₂, Р_в — рецепторы нейтральных и биологически значимого (вкусового) раздражителей; Ва, Ка — восходящая и коллатеральная афферентация; Ун — управляющая нисходящая импульсация; Ап, Ав — активирующие первичная и вторичная импульсации; Гу — гуморальные влияния; ЭфФ — эффекторы



На этой схеме также показано, что на работу всех упомянутых механизмов постоянное тонизирующее влияние может оказывать гипоталамический центр той или иной потребности, например пищевой (та же роль может принадлежать «половому центру» и другим подобным центрам потребностей). При достаточно высоком уровне общего и специализированного в соответствии с потребностью возбуждения последнее выходит в эффекторную цепь. Результатом является эффективный поиск объекта, удовлетворяющего данную потребность, захват его и потребление.

В схематичном виде это иллюстрируется рис. 91. Любой внешней стимул на первых порах может вызывать возбуждение, распространяющееся только в пределах анализирующей и активирующей систем (а). При более сильном возбуждении (б) оно выходит в эффекторную цепь. В случае действия индифферентного раздражителя это приводит к ориентировочному рефлексу, к исследованию источника, например звука, светового образа и т. п., а при большей силе стимула сюда присоединяются и движения, связанные с оборонительным рефлексом. При действии пищевого раздражителя — гуморальных факторов, стимулирующих непосредственно пищевой центр, выходящее во внешнюю цепь возбуждение формируется в движения поиска пищи, ее захвата и поедания.

Натуральные сигналы, составляющие, в частности, различные признаки пищевого вещества или — при половом рефлексе — особи противоположного пола, принципиально в этой схеме ничего не меняют. Но интегрируясь с безусловным стимулом, они усиливают тот же процесс возбуждения (рис. 91, в). Благодаря ассоциации с фундаментальным, коренным признаком данного пищевого вещества, такой натуральный сигнал, например цвет молока, накладывающийся на его фундаментальный признак — вкус, может успешно запускать ту же цепь возбуждений и с тем же конечным результатом. Наконец, следующая прибавка — любой

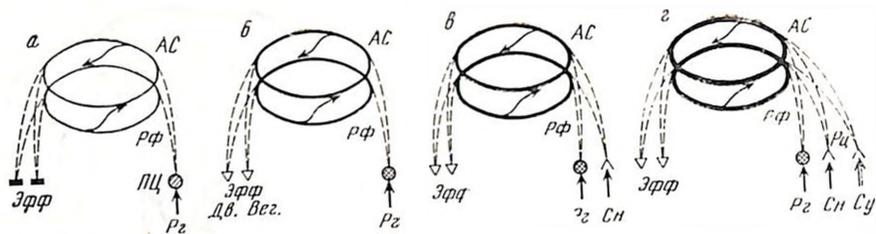


Рис. 91. Схема распространения возбуждений

а, б — при стимуляции пищевого центра (ПЦ) гуморальными раздражителями (Р_г) без выхода возбуждения в эффекторную цепь (а) и при двигательной реакции поиска (б); а — добавление натурального стимула (Сн) при захвате пищи; г — добавление условного сигнала (Сн) при условном рефлексе; АС — анализирующая система; РФ — активирующая система ретикулярной формации; ЭфФ — эффекторы двигательные (Дв) и вегетативные (Вег); Р_з — рецепторы; волнистая стрелка — взаимодействие возбуждения АС и РФ; нарастание его силы показано утолщением кольцевой линии

другой раздражитель, не являющийся коренным признаком, но в силу сочетаний с ним или с натуральными сигналами становящийся условным, ассоциированным стимулом, по механизму своего действия в конце концов ничем не отличается от прочих (г). При этом принципиального значения в смысле нейрофизиологических механизмов вид ассоциации не имеет: будет ли

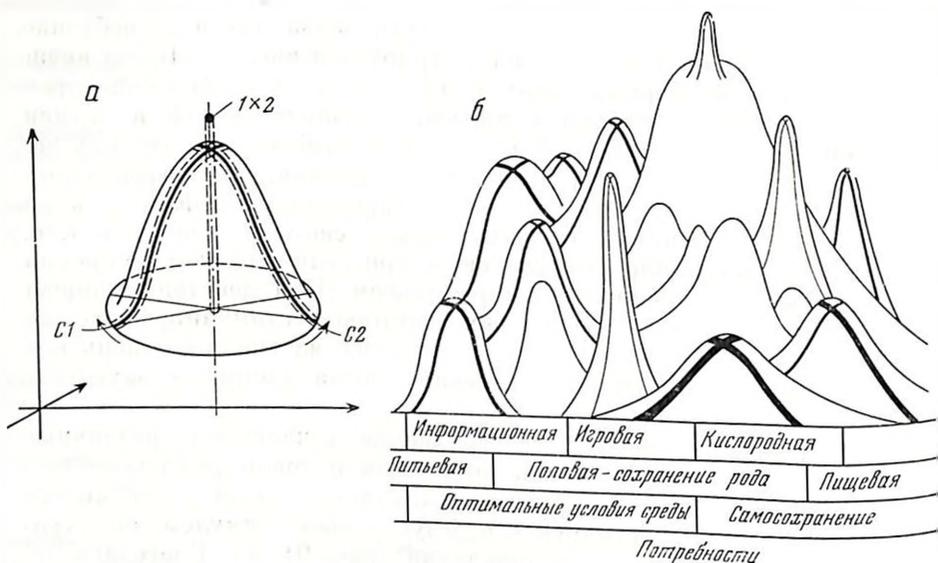


Рис. 92. Фигуры резонансной настройки на два положительных сигнала (а) и система настроек на множество простых и комплексных сигналов (б)

На а: по горизонтальным осям — параметры сигналов С1 и С2, по вертикальной — величина реакций, 1×2 — комплексный сигнал; на б: черные полосы — параметры положительных сигналов [Кратин, 1977]

это одновременная или последовательная ассоциация. В последнем случае, при условном рефлексе, подчеркивается лишь биологическая предупреждающая роль сигнала.

При настройке на один какой-либо признак резонансная кривая располагается на плоскости, т. е. в двух измерениях: степень возбуждения определяется изменением одного физического (или химического) параметра. Если же число признаков увеличивается, то соответственно меняется и число координат. При двух признаках резонансная настройка характеризуется уже не плоскостной кривой, а поверхностью колоколообразного типа, располагающейся в трех измерениях (рис. 92, а). При трех признаках нам придется прибегнуть уже к четвертому измерению, при четырех — к пятому и т. д.

Все вышесказанное относится и к любой другой потребности. Число резонансных кривых той или иной степени измерения может быть весьма большим и постоянно увеличивается в течение жизни индивида. Их количество прежде всего зависит от числа потребностей, причем в пределах каждой потребности может быть множество подвидов. Так, при пищевой потребности имеется настройка для каждого вида пищи в отдельности, причем большое значение имеют индивидуальные вкусы человека или животного, их разнообразие.

Помимо настроек на положительные сигналы, существуют настройки и на отрицательные, но кривые в этом случае имеют обратную ориентировку: их пик располагается не вверху, а внизу [Кратин, 1977]. Если грубо, схематически изобразить множественную настройку интегративно анализирующей системы мозга на ряд потребностей, то получим сложный рельеф с большим количеством разных по величине вершин (положительные настройки) и впадин (отрицательные) (рис. 92, б). Наиболее высокие пики соответствуют доминантным настройкам, которые у разных людей отличаются. Имеются и общие для всех рельефов вершины, соответствующие настройкам на фундаментальные потребности (пищевую, половую и т. п.). Все вершины и впадины рельефа взаимосвязаны, поскольку и сигналы, а главное, и потребности находятся в отношениях взаимозависимости и соподчиненности.

Важнейшей особенностью рельефа является его динамичность, подвижность, способность к перестройкам. Это определяется как переменами во внешнем мире, так и постоянно происходящими сдвигами в самом организме в соответствии с его возрастом, активностью, доминирующим функциональным состоянием и т. д. Значительную роль здесь играют совершенно еще загадочные внутренние процессы, текущие в самом мозге, автономная и спонтанная круглосуточная работа последнего. Эта деятельность мозга лишь опосредованно связана с внешними и внутренними побуждательными причинами; какими закономерностями она управляется, это еще предстоит познать.

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА

ИДЕНТИФИКАЦИЯ МЕТОДОМ АВТОРАДИОГРАФИИ КОРКОВЫХ НЕЙРОНОВ ПОЛЯ 17, ИЗБИРАТЕЛЬНО НАКАПЛИВАЮЩИХ ГАМК

Физиологические исследования поля 17 зрительной коры кошек привели к построению множества гипотез о нейрональных замкнутых кругах, микроансамблях нейронов [Benevento et al., 1972; Bishop, Henry, 1972; Blakemore, Tobin, 1972; Hubel, Wiesel, 1962]. Однако ни одна из них до сих пор не подтвердилась прямым анатомическим исследованием, отчасти потому, что нейроанатомические методы не позволяют в точности характеризовать функциональные особенности нейрона.

В данной работе мы использовали анатомические методы для идентификации тех нейронов поля 17, которые используют ГАМК в качестве медиатора. Такие нейроны преимущественно тормозные [Iversen et al., 1971; Krnjevic, 1970] и должны оказывать существенное модулирующее влияние на возбуждение, приходящее в кору из подкорковых ядер [Benevento et al., 1972; Garey, Powell, 1971; Sillito, 1975; Watanabe et al., 1966]. ГАМК — наиболее тщательно протестированный кандидат в тормозные медиаторы в нервной системе позвоночных [Iversen et al., 1971]. В зрительной коре ГАМК присутствует в относительно высоких концентрациях. Аппликации ГАМК к зрительной коре через микроэлектрод угнетают спайковую активность; бикуккуллин, специфический блокатор ГАМК-рецепторов, наоборот, повышает уровень спонтанной активности [Hess, Murata, 1974; Iversen et al., 1971; Sillito, 1975]. Мы не обнаружили в литературе по зрительной коре работ о внутриклеточной регистрации нейрональной активности во время аппликации ГАМК. Однако подобные эксперименты на других структурах выявили гиперполяризирующую активность [Curtis, Tebecis, 1972; Krnjevic, Schwartz, 1967]. Для позвоночных нет доказательства возбуждающего влияния ГАМК как медиатора. Однако было показано, что пресинаптическое торможение первичных афферентов в спинном мозге осуществляется благодаря деполяризирующему эффекту ГАМК [Barber et al., 1978].

Чтобы продемонстрировать клетки, использующие ГАМК в качестве нейромедиатора, мы воспользовались одним из классических требований, предъявляемых к веществу, идентифицируе-

тому в качестве медиатора: клетка должна поглощать медиатор, если он появляется в межклеточном пространстве [Hökfelt, Ljungahl, 1972; Iversen et al., 1971]. Если предполагаемый медиатор помечен радиоактивно, можно ожидать, что автордиография выявит те нейроны, которые избирательно поглощали его.

МЕТОДИКА

В работе использованы 4 кошки. Под нембуталовым наркозом (30 мг/кг) проводили трепанацию черепа, открывая доступ к латеральной извилине на уровне АР — О. Для подавления метаболизма ГАМК применялась внутривенно аминокислотная кислота (АОУК) в дозе 25 мг/кг. Час спустя в область медиального края супрасиллециальной борозды через стеклянный микроэлектрод с диаметром кончика 5 мкм вводили 12,5 мкКи H^3 -ГАМК (специфическая активность 4 Ки/ммоль) в микролитре физиологического раствора. После часа переживания кошек перфузировали смесью 1%-ного параформальдегида и 1,25%-ного глутаральдегида на 0,1 М фосфатном буфере при pH 7,4. Голову оставляли на ночь в перфузионной жидкости, на следующий день иссекали поле 17, разрезали его на блоки толщиной 0,2 мм. Эти блоки осмировали и заключали в эпон. Срезы толщиной 1 мкм изготавливали из блоков, близких к зоне инъекции метки. Их обрабатывали эмульсией Kodak NTB-2 для автордиографии. После изучения в световом микроскопе избранные зоны с интенсивно мечеными нейронами разрезали на серию тонких срезов для электроно-микроскопической автордиографии, осуществляемой с помощью эмульсии Ilford L-4. После обработки проявителем Kodak D-19 и стандартной окраски уранилацетатом и цитратом свинца срезы исследовали и фотографировали в электронном микроскопе (JEOL-120B). Серийность срезов позволила сделать реконструкцию меченых и помеченных элементов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование и фотографирование автордиограмм в световом микроскопе показало, что интенсивно меченые клетки можно обнаружить во II—VI слоях коры. На срезах, перпендикулярных к поверхности коры, мы не смогли выявить никакого специфического паттерна расположения клеток, накапливающих H^3 -ГАМК. Они не образуют ни слоев, ни определенных скоплений и перемежаются немечеными нейронами (рис. 93). Интенсивно меченные клетки составляли примерно 10%, причем некоторые из них являлись глиальными, обычно расположенными около немеченых нейронов. Идентификация первых и глиальных клеток в световом микроскопе была ненадежной, но на электронограммах видно, что большинство клеток, содержащих автограф, относится к нейронам.



Рис. 93. Клетки слоя III поля 17 зрительной коры кошки
Светлая автордиография; видны как меченые клетки, так и клетки без авторафа;
световой микроскоп, первоначальное увеличение 130 X, увеличение на фотографии
1000 X

Специфичность метки была настолько велика, что даже рядом лежащие нейроны четко различались по интенсивности включения (рис. 94). Меченые нейроны имеют клеточное тело включения 8—14 мкм с бледной цитоплазмой, напоминающей таковую у пирамидных нейронов. Однако они обладают многочисленными дендритами с характерными сжатиями и варикозностями. Зоны сжатия (перетяжки) содержат плотные пучки микротрубочек. Ва-

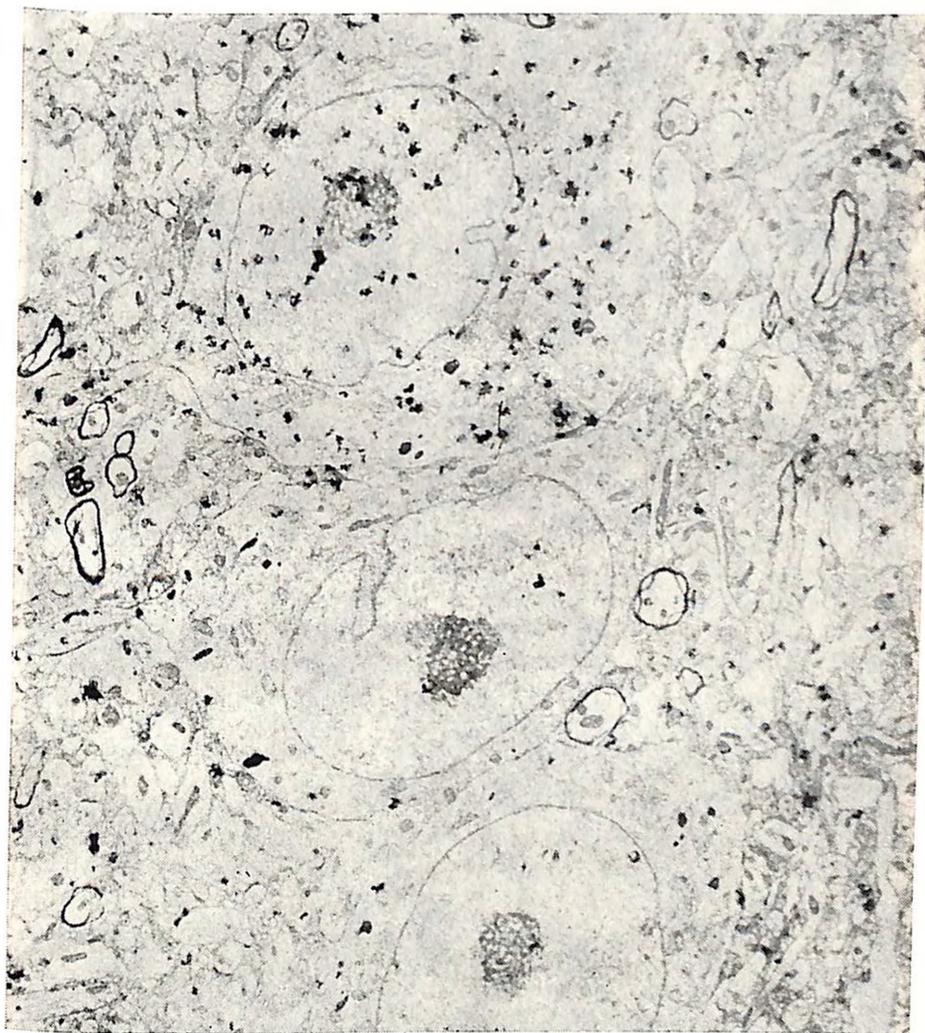


Рис. 94. Электронно-микроскопическая автордиография

Видны три нейрона, лежащих рядом: один из них содержит четкий автограф, два других — без метки; поле 17, слой III; оригинальное увеличение 1450 ×, увеличение на фотографии 4350 ×

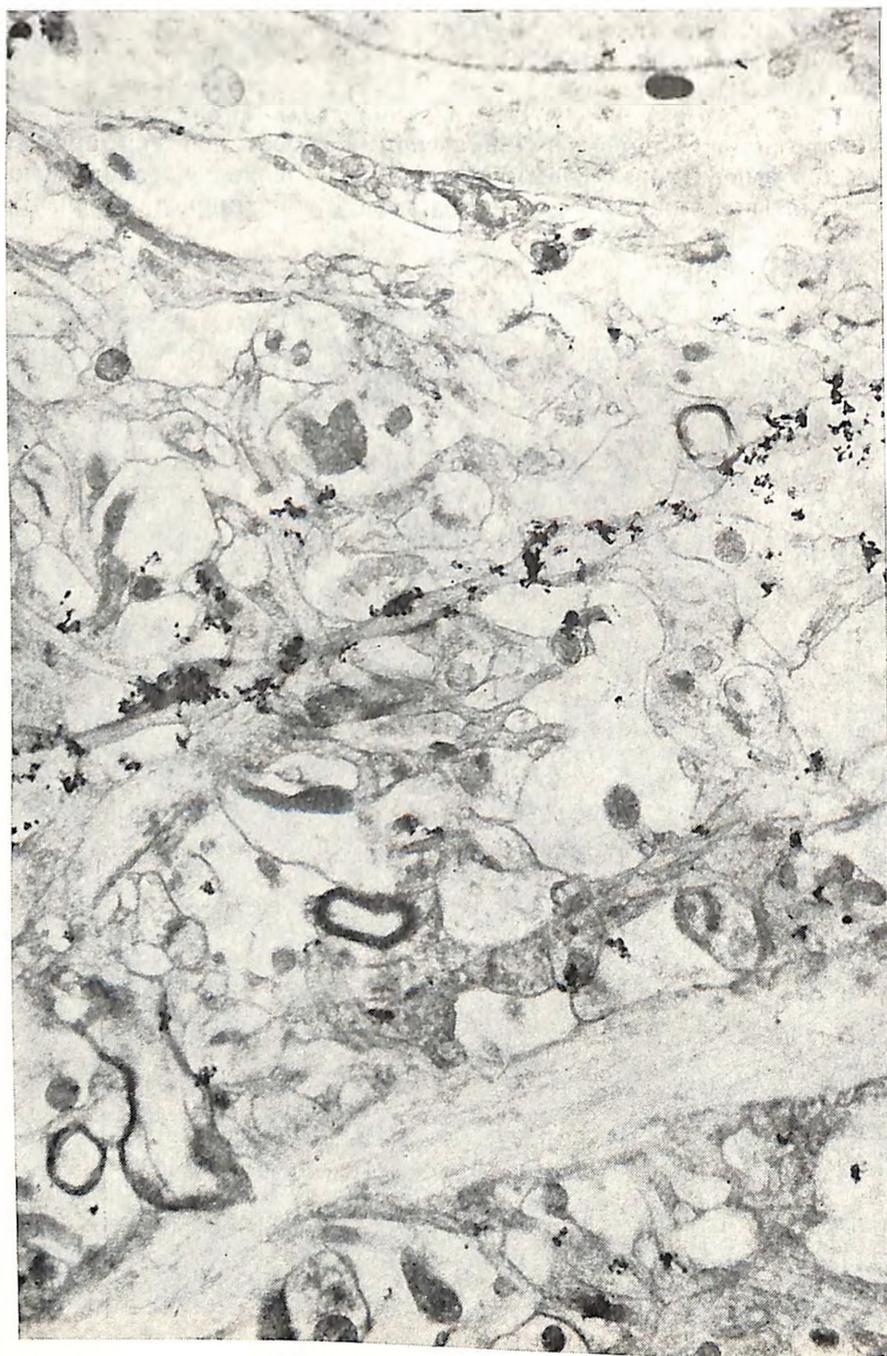


Рис. 95. Электронно-микроскопическая автораддиография

Меченые варикозные дендриты проходят между другими, немечеными структурами; поле 17, слой III; оригинальное увеличение 7000 \times , увеличение на фотографии 17 500 \times

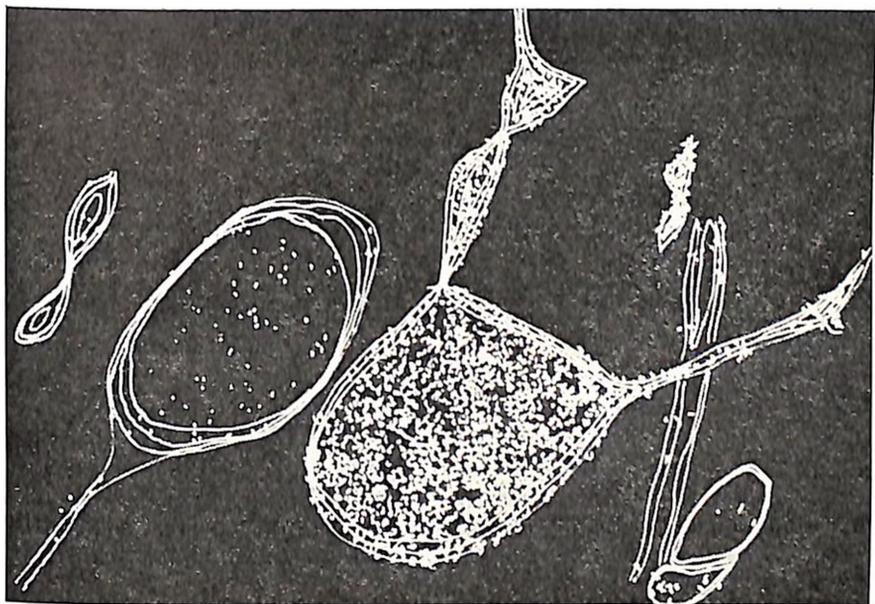


Рис. 96. Рисунок некоторых реконструированных элементов, выполненный посредством суперпозиции 10 серийных электроно-микроскопических авто-радиограмм

Точки указывают на границы эмульсии; выделится варикозная звездчатая клетка, интенсивно меченая; другие клетки, лежащие около нее, содержат примерно в 100 раз меньшее количество проявленных гранул

рикозные дендриты также содержат интенсивную метку в отличие от других близлежащих дендритов (рис. 95).

Реконструкция серийных автордиограмм показала, что эти клетки являются звездчатыми нейронами (рис. 96). На теле и дендритах этих нейронов разбросаны синапсы как с плоскими, так и с круглыми синаптическими пузырьками. Это единственный тип клеток, аккумулирующих экзогенную H^3 -ГАМК, который мы обнаружили. В то же время мы нашли некоторое количество варикозных звездчатых клеток и варикозных дендритов, в которых четко отсутствовал автограф.

ОБСУЖДЕНИЕ

По-видимому, внеклеточная экзогенная H^3 -ГАМК избирательно поглощается специфическим подклассом звездчатых клеток. Эти клетки характеризуются варикозными дендритами и комплектом редко рассеянных аксодендритных и аксосоматических терминалей. Если считать доказанным, что клетки, использующие особый медиатор, должны обладать способностью поглощать его с достаточной эффективностью из окружающей среды, и если

ГАМК является тормозным медиатором в поле 17 зрительной коры кошки, то мы выявили клетки, которые могут осуществлять торможение в коре. Однако некоторые клетки, которые выглядят точно так же, как описанные, не накапливают ГАМК, а, возможно, используют другой медиатор.

Интересно отметить, что мы наблюдали включение метки только звездчатыми нейронами, которые работают в большинстве своем как интракортикальные элементы [Colonnier, 1966; Jones, 1975]. Таким образом, мы выявили элементы, осуществляющие внутрикорковое торможение. Число меченных по H^3 -ГАМК нейронов крайне невелико. В то же время модели, базирующиеся на физиологических данных, предполагают, что более 50% нейронов должны быть тормозными [Iversen et al., 1971; Sillito, 1975; Watanabe et al., 1966]. Полученные данные можно интерпретировать двояко:

1. Возможно, существуют клетки, использующие другой тормозной медиатор, или существуют другие медиаторы, которые могут быть тормозными или возбуждающими в зависимости от постсинаптического рецептора [Кеhoe, 1972].

2. Если ГАМК — единственный тормозной медиатор, тогда меньшинство ГАМК-эргических клеток должно распространить свое тормозное влияние на множество нейронов. Но это противоречит требованию специфичности тормозного влияния, необходимого для выработки более специфических ответов [Benevento et al., 1972; Blackmore, Tobin, 1972; Watanabe et al., 1966]. Тогда возбуждение и его четкое распространение по дендритному дереву было бы более важным, чем торможение для выработки специфических ответов.

Необходимы другие исследования с использованием других методов, прежде чем мы сможем определить роль возбуждения и торможения в выработке кортикальных ответов. Наши данные демонстрируют клетки, которые являются кандидатами в ГАМК-эргические тормозные нейроны.

ОСОБЕННОСТИ ТОРМОЗНОГО ДЕЙСТВИЯ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НА УСЛОВНЫЕ И БЕЗУСЛОВНЫЕ ПИЩЕВЫЕ РЕФЛЕКСЫ У КОШЕК

Исследованиями последних лет установлена важная роль гиппокампа и миндаля в формировании и реализации условнорефлекторного пищевого поведения [Воронина и др., 1963; Данилова, 1973]. Считается, что эти структуры лимбической системы вовлечены в интегративные механизмы, оказывающие тормозящее влияние на условные и безусловные, эмоционально-мотивационные механизмы пищевого поведения [Воронина и др., 1963; Да-

пилова, 1973; Фонберг, 1965]. Такое заключение вытекает из нейрофизиологических экспериментов, выявивших, что электрическое раздражение, как гиппокампа, так и амигдалы, тормозит условные пищевые рефлексы, снижает пищевую активность, тогда как повреждение этих структур ослабляет условное торможение, стимулирует величину условной секреции, активизирует пищевую активность [Данилова, 1973; Фонберг, 1965].

Однако, остаются неясными нейрохимические механизмы, опосредующие их тормозное действие на составные компоненты условного пищедобывательного поведения. Гистохимическими и биохимическими исследованиями показано наличие моноаминергических аксонов и большое содержание серотонина и катехоламинов в гиппокампе и амигдале [Fuxe et al., 1974; Savedra et al., 1974], а также тормозное влияние моноаминов, в частности серотонина, на пищевые условные рефлексы при увеличении содержания его в мозге [Ворогина и др., 1963]. Представляется вероятным, что тормозные действия гиппокампа и амигдалы на условные и безусловные механизмы пищевого поведения опосредуются через активацию их серотонинергических систем.

Цель настоящей работы — изучение действия серотонина, введенного непосредственно в дорсальный гиппокамп и базолатеральную область амигдалы, на условные и безусловные, эмоционально-мотивационные механизмы пищевого поведения и на сопутствующую электрическую активность этих структур.

Решение поставленных задач представляет интерес и для сопоставления различия и идентичности нейрохимических механизмов этих структур в реализации тормозного влияния на пищевые условные рефлексы.

МЕТОДИКА

Опыты проводились на 12 котах весом 3—3,5 кг с хронически живленными хемитродами в дорсальный гиппокамп (F-3, L-7 H-(+7)) и базолатеральную область амигдалы (F-13,5, L-10, H-(-6)) по стереотаксическому атласу Г. Джаспера, С. Аймонда-Марсана [Jasper, Ajmone-Marsan, 1960]. Хемитрод состоял из наводящей иглы диаметром 300—500 мкм, к верхней части которой припаивалась втулка с резьбой, на которую навинчивался колпачок с мадрепой, и мягкий провод для отведения электрической активности. Вся паружная поверхность наводящей иглы, за исключением кончика, покрывалась изолирующим лаком.

Выработка двигательного условного пищедобывательного рефлекса производилась в экранированной, звукоприглушенной камере, снабженной автоматически подаваемой кормушкой. В качестве условного раздражителя применялась вспышка света частотой 2+5 Гц. Условный рефлекс считался упроченным, когда вероятность проявления условного рефлекса составляла единицу. Вероятность упрочения определялась по отношению количества правильных ответов к общему числу сочетаний. Серото-

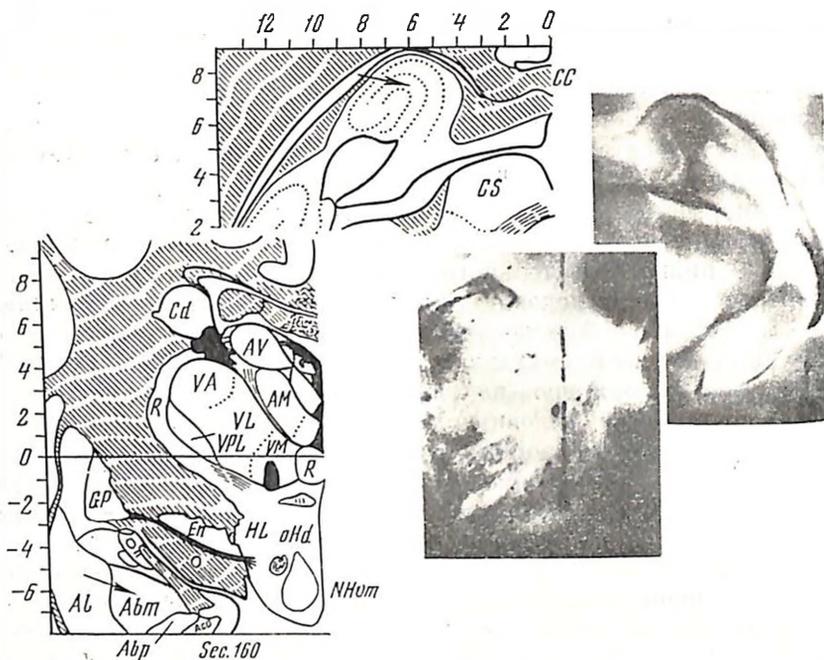


Рис. 97. Фронтальный срез мозга кошки на уровне гиппокампа и амгдалы. Стрелками указаны точки локализации гемитродов.

нии (серотонин-креатинсульфат) разводился в бидистиллированной воде и ивьецировался в объеме 0,01–0,02 мл.

Запись электрической активности производилась на полиграф «Нихон Кохден». Гистографический анализ ЭЭГ производился по методу Броже, описанному В. А. Кожевниковым [1963]. После проведения всех серий экспериментов мозг животных подвергался гистологической обработке для уточнения локализации гемитродов (рис. 97).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После 30–100 сочетаний сигнального раздражителя с подачей кормушки с кусочками мяса (3–5 г) у животных упрочивался двигательный условный рефлекс на кормушку в виде пробежки или только разворота в сторону кормушки. После выработки условного рефлекса приступали к основным экспериментам. Опыты проводили в две серии. В первой серии экспериментов изучали влияние модельной активации серотонинергической системы дорсального гиппокампа, а во второй — базолатеральной области амгдалы на условные и безусловные, эмоционально-мотивационные механизмы пищевого поведения.

Первая серия. Результаты проведенных исследований показали, что введение серотонина в малых (20–50 мкг) и больших

(100—200 мкг) дозах в дорсальный гиппокамп в межсигнальные периоды смейяло поведение ожидания сигнального раздражителя этологическими признаками положительных эмоций. Кошки жмурили глаза, попеременно переставляли лапами, принимали боковое положение, при этом вытягивали лапы, растопыривая когти. У животных могли наблюдаться ориентировочно-исследовательские реакции и игровые элементы в поведении. Поведение некоторых животных при больших дозах характеризовалось дремотным состоянием. При введении малых доз серотонина на предъявления условного раздражителя и кормушки животные осуществляли как условные, так и безусловные рефлексы. При больших дозах у большинства животных уменьшалось количество безусловных пищевых рефлексов (захват пищи, акт еды). Однако, как и при малых дозах, двигательный условный рефлекс не блокировался. При подаче условного раздражителя животные подходили к кормушке, но пищу не брали и уходили в исходное место. Регистрация электрической активности гиппокампа показала, что если до введения серотонина в электрогиппокампограмме регистрировался нерегулярный тета-ритм со средней частотой 4 Гц и амплитудой 60—150 мкВ, то после введения наблюдалось усиление упорядоченности ритмов, увеличение амплитуды до 250 мкВ и увеличение частоты (рис. 98). Гистографический анализ электрической активности гиппокампа показал, что если наибольший процент распределения частот приходился на 3,5—5 Гц, то после введения — на 5—7,5 Гц (рис. 99). Контрольное введение бидистиллированной воды в указанных объемах не вызывало указанных поведенческих и электрографических эффектов.

Таким образом, микроинъекция серотонина в дорсальный гиппокамп актуализирует положительное эмоциональное состояние, снижает пищевую мотивацию, тормозит безусловные рефлексы и не влияет на проявление двигательных условных рефлексов приближения.

Вторая серия. Через 7—8 мин после микроинъекции серотонина в дозах 100—200 мкг в базолатеральную область амигдалы животные приседали к полу, исчезали межсигнальные реакции, резко снижалась вероятность проявления двигательной условной реакции.

При предъявлении условного раздражителя животные оставались в исходном положении, не проявляя даже ориентировочной реакции на условный световой раздражитель. В то же время у всех животных серотонинергическая стимуляция амигдалы не влияла на безусловные рефлексы (захват пищи, акт еды) и пищевую мотивацию. При подаче кормушки животные подходили к ней, доставали предъявленную пищу и съедали ее. Регистрация потребления животными общесуточного пайка показала, что серотонин не изменял количества потребляемой пищи общесуточного рациона. Через 34—45 мин после введения серотонина у большинства животных наблюдалось восстановление условных

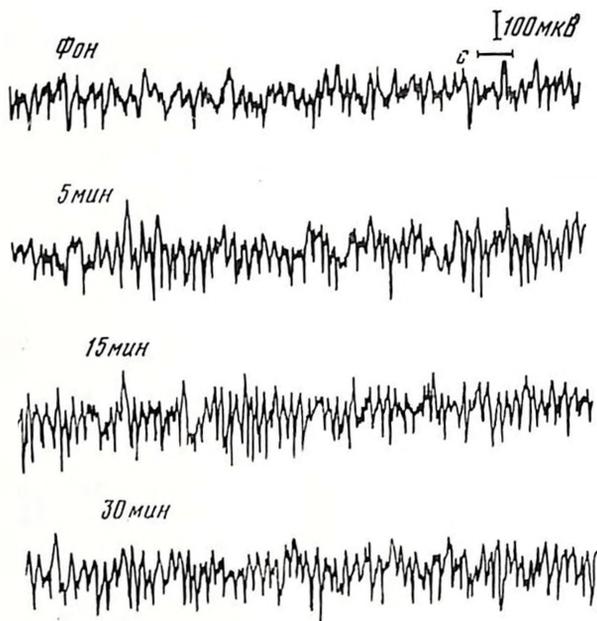


Рис. 98. Изменение электрической активности дорсального гиппокампа под действием серотонина

Фон — до введения; 5—40 мин — после введения серотонина

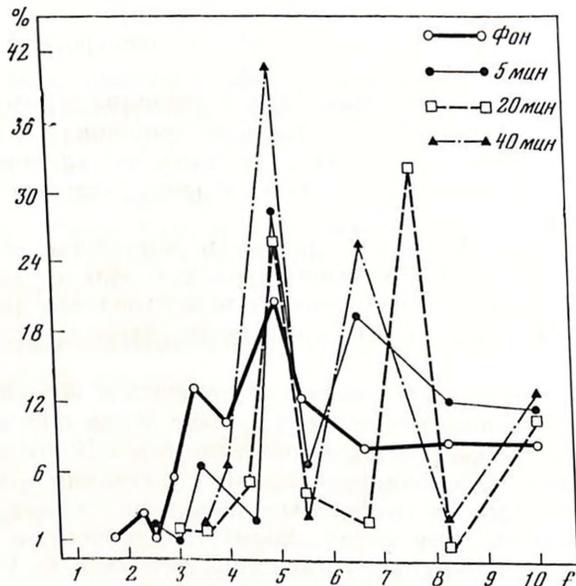


Рис. 99. Гистограмма электрической активности гиппокампа на фоне действия серотонина

Ордината — процентное содержание частот; абсцисса — исследуемые частоты; фон — до введения; 5—40 мин — после введения серотонина (эпоха анализа 20 с)

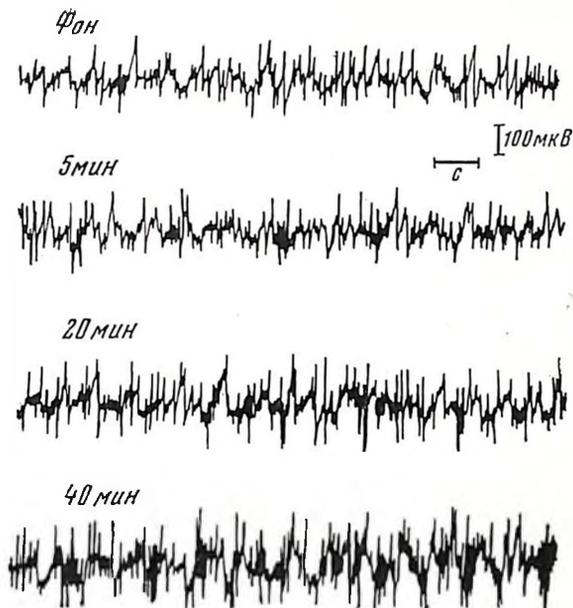


Рис. 100. Изменение электрической активности базолатеральной области амигдалы под влиянием серотонина

Фон — до введения; 5—30 мин — после введения серотонина

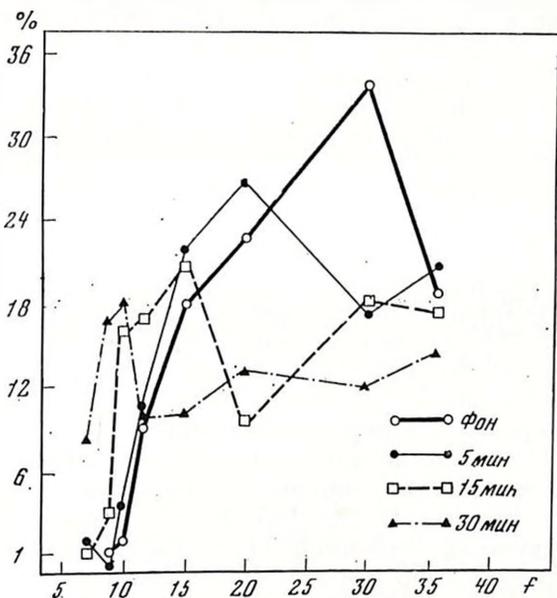


Рис. 101. Гистограмма электрической активности базолатеральной области амигдалы под влиянием серотонина

Ордината — процентное содержание частот; абсцисса — исследуемые частоты; фон — до введения; 5—30 мин — после введения серотонина (эпоха анализа 20 с)

рефлексов. Контрольное введение бидистиллированной воды в изучаемую структуру в соответствующих объемах не вызывало каких-либо изменений в условном пищевом поведении.

Регистрация электрической активности амигдалы непосредственно под точкой введения амина показала, что если в исходном состоянии с хемистрода отводились высокоамплитудные, высокочастотные волны частотой 25—35 Гц, то после введения серотонина наблюдалось достоверное урежение частоты и уменьшение амплитуды (рис. 100). Как показала гистографическая обработка спектра электроамигдалограммы, наибольший процент после введения амина составляли альфа-частоты (рис. 101). С восстановлением условных рефлексов наблюдалось постепенное восстановление и высокочастотной активности.

Таким образом, микроинъекция серотонина в базолатеральную область амигдалы тормозит проявление двигательного условного рефлекса и не влияет на безусловные рефлексы и пищевую мотивацию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали неоднозначность действия серотонина, микроинъектированного в дорсальный гиппокамп и базолатеральную область амигдалы на составные интегративные механизмы двигательного условного пищедобывательного поведения. Если серотонин на уровне гиппокампа актуализировал этологические признаки положительного эмоционального состояния в поведении животных, снижал пищевую мотивацию, тормозил безусловные рефлексы и не влиял на проявление условной реакции приближения, то на уровне амигдалы серотонин, наоборот, тормозил только условные рефлексы и не влиял на безусловные эмоционально-мотивационные механизмы пищевого поведения.

Отличие проявлялось и во влиянии серотонина на исследуемую электрическую активность этих структур. Если придерживаться точки зрения, что выраженность тета-ритма гиппокампа и высокочастотные, высокоамплитудные волны амигдалы отражают повышенную степень возбуждения этих структур, то, согласно нашим данным, серотонин усиливал возбуждение гиппокампа, тогда как в амигдале под действием амина оно уменьшалось. Как показали эксперименты, тета-ритм в intactном состоянии гиппокампа характеризовался нерегулярностью ритма с доминирующей частотой 3,5—5 Гц, после введения амина тета-ритм становился более упорядоченным во времени, увеличивался по амплитуде и усиливался по частоте (5—7,5 Гц). В то же время отводимая с амигдалы активность с частотой 20—35 Гц под действием серотонина редуцировалась по частоте и с амигдалы регистрировались волны в альфа-полосе частот. Эти данные указывают на тот факт, что имеется функциональная дифференциация в серотонинергической сети мозга.

Согласно данным ряда работ [Milliaressis et al., 1975; Simon

et al., 1976], дифференцированность функций в серотониновой системе мозга просматривается уже на уровне источника серотонинергической системы — ядрах шва среднего мозга. Было показано, что уменьшение содержания серотонина в ядрах шва облегчает самостимуляцию с электродов, вживленных в дорсальное скопление серотониновых нейронов [Simon et al., 1976], и тормозит эту реакцию при перемещении раздражающих электродов в медианную группу ядер [Milliari et al., 1975]. Имеются данные о наличии различных реакций в открытом поле и болевой агрессии крыс при раздельном повреждении дорсальных и медианных ядер шва [Jacobs, Cohen, 1976]. При введении крысам п-хлорвинилаланина блокирующей синтез серотонина тормозится эффект самостимуляции с гиппокампа и облегчается с латерального гипоталамуса [Van der Kooy et al., 1977]. Нейроанатомические исследования организации восходящих серотонинергических систем мозга крыс показывают, что медианное скопление серотониновых нейронов преимущественно иннервирует перегородку, гиппокамп, гипоталамус, кору, тогда как дорсальная группа ядер преимущественно иннервирует полосатое тело, амигдалу, таламус и также гипоталамус и кору [Geyer et al., 1976]. Существование различных путей, идущих от ядер шва, было показано у кошек [Bobiller et al., 1975], и при этом отмечено хорошее совпадение с тем, что было получено на крысах.

Таким образом, можно предположить, что различие во влиянии серотонина на интегративные механизмы пищевого поведения обусловлено морфофункциональным различием серотонинергической системы гиппокампа и амигдалы. Однако не исключено, что неоднозначность действия амины в наших исследованиях объясняется не спецификой восходящей серотониновой системы, а различием серотонинергических систем гиппокампа и амигдалы. Решение этих вопросов требует дальнейших исследований.

Представляется вероятным, что серотонин гиппокампа вовлечен в центральные механизмыощерения, связанного с аппетитом, удовлетворением пищевой потребности. Это положение подтверждается данными, в которых было показано торможение самораздражения с гиппокампа при уменьшении серотонина в нем на 20% [Van der Kooy et al., 1977]. Согласно данным ряда работ, положительное эмоциональное состояние, процесс удовлетворения потребностей отражаются в усилении синхронизации электрической активности гиппокампа [Михайлова, 1972]. Это положение полностью согласуется с нашими данными. Как было показано выше, при развитии внешних признаков положительных эмоций в гиппокампе регистрировался упорядоченный, высокоамплитудный тета-ритм в полосе частот 5—7,5 Гц.

Из литературы известно, что при сочетании индифферентного раздражителя с безусловным вырабатывается возможность условнорефлекторной генерации высокочастотных волн в амигдале, которые редуцируются при угашении навыка, при насыщении [Шугалев, 1973]. нечто аналогичное наблюдалось и в наших ис-

следованиях. Высокочастотная активность регистрировалась при актуализации ситуации удовлетворения пищевой потребности и редуцировалась с торможением условных пищедобывательных рефлексов, вызванным серотонинергической стимуляцией этой структуры.

Вероятно, имеется определенная зависимость между генерацией амигдалой высокочастотных волн от приобретения раздражителями внешней среды сигнальных значений. Отсюда уравнение частоты электрической активности амигдалы под действием серотонина можно рассматривать как временное снятие с раздражителей внешней среды сигнального значения, возможно, за счет торможения проведения возбуждения условного раздражителя с интегративным механизмом амигдалы и сопряженных с ней структур. Это предположение не лишено основания, так как имеются нейрофизиологические данные, в которых показано, что введение серотонина в амигдалу блокирует вызванную спайковую активность базолатеральных нейронов [Eidelberg et al., 1967], угнетает трансколлатальные вызванные потенциалы амигдалы при электрическом раздражении контралатеральной части [Тетенчук и др., 1974]. Изложенное представление не исключает и другой интерпретации полученных данных. Возможно, что под влиянием серотонина торможение одних нейронов ядер амигдалы обуславливает реципрокную активацию функциональных систем, связанных с развитием процесса внутреннего торможения.

Итак, полученный экспериментальный материал и анализ литературных данных позволяют заключить, что имеется функциональная дифференциация в тормозной серотонинергической сети мозга, гиппокампальный уровень которой вовлечен в нейрохимическое обеспечение механизмаощерения, связанного с удовлетворением пищевой потребности, тогда как на уровне амигдалы серотонинергическая система вовлечена в тормозные механизмы условных связей.

АНАЛИЗ АКТИВИРУЮЩЕГО И ТОРМОЗНОГО ВЛИЯНИЯ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ НА ДИНАМИКУ УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ

Основополагающие работы И. П. Павлова по экспериментальным неврозам и последующие исследования этого направления отчетливо показали, что в развитие комплекса нарушений высшей нервной деятельности, обусловленного психотравмирующим воздействием, вовлечены различные типы тормозных процессов (западельное, индуктивное, внутреннее), имеющие определенное адаптивное значение [Асратян, 1970; Иванов-Смоленский, 1974; Хананашвили, 1978]. Нормализующее влияние на поведение и высшую нервную деятельность при невротическом синдроме ока-

зывают транквилизаторы бензодиазепинового ряда. В зависимости от доминирующего типа нарушения адекватности поведенческой или условнорефлекторной деятельности их эффект различен. При преобладании заторможенности, внешнем торможении условного рефлекса транквилизаторы оказывают активирующее влияние, растормаживая подавленные формы ответного реагирования, восстанавливая адекватность поведенческих и условнорефлекторных реакций. При повышенной реактивности, гиперэргических формах ответного поведения, нарушениях условного переключения, дифференцировок они проявляют седативное влияние, улучшают проявления высшей нервной деятельности, связанные с процессами внутреннего торможения, повышают адекватность ответа [Вихляев, Клыгуль, 1968; Александровский, 1973; Андреев, 1975; Вальдман и др., 1976]. Несомненно, суть такого бивалентного (активирующего и угнетающего) действия транквилизаторов связана с модуляцией тормозных процессов, определяющих динамику изменения условнорефлекторной деятельности и поведения в ходе развития психопатологических состояний, обусловленных психотравмирующим воздействием. Анализу некоторых аспектов этой проблемы и посвящено настоящее сообщение.

ДИНАМИКА УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ И ЭФФЕКТ ДИАЗЕПАМА

Котов, обученных по условному сигналу (звонок) избегать болевое раздражение лап (электродный пол) путем прыжка на полку, лишали этой возможности (опускание полки), что и являлось причиной конфликтной ситуации, вызывающей бурную эмоционально-поведенческую реакцию. Поскольку эмоциональное напряжение тем сильнее, чем более неопределенна вероятность подкрепления (Симонов, 1970), животным за сеанс опыта предьявлялось 8 условных сигналов (УС), из которых на 2 давалась возможность совершить условную реакцию избегания (УРИ), 3 подкреплялись и 3 не подкреплялись. Порядок подкрепления из опыта в опыт менялся. По мере повторения сочетаний эмоционально-стрессовая реакция развивалась не только на УС, но постепенно вся экспериментальная обстановка, предшествующая конфликту, приобретала аверсивные свойства и становилась пусковым фактором, вызывающим эмоционально-поведенческую реакцию. Эмоциональное напряжение, составляющее основу психогенной стресс-реакции, включалось по типу ситуационного условного рефлекса [Купалов, 1964]. Такое состояние соответствует развиваемому Э. А. Асратяном [1970] представлению о тоническом изменении функционального состояния центральных структур, создающих предуготовленность, настройку. Невроз на обстановку отражает принцип переключения в условнорефлекторной деятельности.

За изменением ответного реагирования животных наблюдали как в ситуации непосредственного конфликта (период действия

УС), так и при его предвидении (приход экспериментатора в виварий, посадка животного в ящик, поведение в лабораторной комнате и экспериментальной камере). Все это позволяло выявить определенную этапность поведенческой реакции животных, которая детально протоколировалась и оценивалась по разработанным «шкалам сужения» в баллах [Нестерович, Петряевская, 1975]. Фиксировались также реакция ситуационного избегания (СИ) — прыжок на полку вне УС, условная пищевая реакция (УПР), а также соматическое состояние и вес животных.

Эмоциональная реакция страха на УС как при классическом обусловливании, так и при создании конфликтной ситуации, а также на ситуационные факторы имела два типа выражения: активная — с реакцией высвобождения (у 4 котов) и пассивная — с оцепенением (у 6 котов). По Л. В. Крушицкому (1960), характер ответной реакции на стандартное воздействие зависит от различных сочетаний доминирующих врожденных и индивидуально приобретенных компонентов поведения. Пассивная форма характеризовалась полным подавлением двигательной активности и реактивности на внешние стимулы, вплоть до ступорозного оцепенения при сильном эмоциональном и вегетативном напряжении. Такое защитное поведение в эмоционально-стрессовой ситуации может быть расценено как патологический условный рефлекс [Долин, Долина, 1972], развивающийся в ответ на определенное состояние организма. Эмоциональное состояние (страх), входящее в состав безусловной болевой реакции, воспроизводится условнорефлекторно, вызывая каталептический синдром. В условнорефлекторное патологическое состояние включается первый субстрат, активация которого запускает эти реакции при безусловном подкреплении (реакция замирания). Эмоциональное напряжение закрепляет памятные следы, обеспечивая долгосрочность их хранения. Активная форма характеризовалась резко повышенной моторикой, реакцией «высвобождения», вегетативным возбуждением. У отдельных животных развивалась реакция панического типа с утратой целенаправленности поведения.

Часть животных самостоятельно обучалась принимать позы, позволяющие избегать электроболевого раздражения (позы на боку, спине). Несмотря на то что в течение всего последующего срока наблюдения они не получали безусловного подкрепления, эмоциональное напряжение в период действия УС у них не уменьшалось.

Характер влияния диазепама (при однократном энтеральном введении) на эмоциональное напряжение и поведенческие проявления в условиях конфликтной ситуации в зависимости от типа реагирования и дозы препарата представлены в табл. 9. При пассивной форме диазепам устранял страх, снимал оцепенение, повышал двигательную активность, восстанавливал ориентировочные реакции, УПР. Тип поведения трансформировался из пассивного в активный: восстанавливались немедленная реакция на открывающиеся двери, на зов, условная реакция избегания. Позу избегания

Таблица 9

Влияние диазепама на условнорефлекторные и поведенческие проявления в зависимости от типа реагирования животного в стрессовой ситуации

Проявления	Тип поведенческой реакции			
	пассивная	активная	паническая	
	Доза диазепама, мг/кг			
	0,5	2	1,5	2,7
Эмоциональное напряжение на обстановку	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓
Ориентировочно-исследовательские реакции	↓	↓	↓	↓
Двигательная активность	↑ ↑	↑	↓ ↓	↓
Проявления положительных эмоций	↑	↑ ↑	↑ ↓	↑, 0
Пищевая реакция	↑	↑ ↑	↑ ↓	↓
Условная эмоциональная реакция страха	↓	↓ ↓	↓ ↓	0
Условная реакция избегания	0	0	0	0
Ситуационное избегание	0	↓	0	0
Поза избегания	0	↓		

Примечание. ↑, ↑ ↑ — усиление; ↓, ↓ ↓ — ослабление реакций; 0 — без изменения.

вие действия УС животные не принимали. Вегетативные проявления, сопровождавшие сильное эмоциональное напряжение, также устранились. При активной форме поведения диазепама устранили эмоциональное напряжение, двигательную гиперактивность, реакцию высвобождения. Реакция на болевое подкрепление снижалась. Восстанавливались ранее упроченные условные рефлексы.

Таким образом, под влиянием транквилизатора подавляется условнорефлекторный и ситуационный запуск патологического условнорефлекторного состояния страха с его характерными поведенческими проявлениями, но в то же время восстанавливаются ранее подавленные условная пищевая реакция, ситуационное избегание, условное избегание. Это свидетельствует, что сам механизм условнорефлекторных связей транквилизатором не нарушен. Многократно обсуждая проблему условного торможения и его роли в процессах высшей нервной деятельности, Э. А. Асратян [1970] на основании собственных наблюдений и анализа литературы приходит к заключению, что внутреннее торможение развивается не в нейронах сигнального раздражителя (кортикальном очаге условного или безусловного раздражителя), а в последующих промежуточных нейронах дуги условного рефлекса. В связи с этим необходимо дальнейший анализ локализации и возможного механизма действия транквилизаторов в условиях конфликта и психогенного стресса.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДИАЗЕПАМА С ТОРМОЗНЫМИ МЕХАНИЗМАМИ

Нейрофизиологический анализ существа бивалентного (тормозного или активирующего) действия диазепама и других соединений бензодиазепинового ряда в зависимости от преобладающей формы ответного реагирования не осуществлялся. Однако предположительное объяснение может быть дано на основе существующих представлений о взаимодействии условных и безусловных афферентных импульсов на нейрональных популяциях мозга и данных о нейрохимическом механизме действия бензодиазепинов. Детально изучено [Рабинович, 1975], что форма условной ответной реакции «выходного» нейрона — активирующая или тормозная — определяется как сигнальным, так и подкрепляющим фактором в зависимости от соотношения функционирующих на данном нейроне синаптических входов возбуждающего и тормозного типов. Тормозные процессы с гиперполяризацией постсинаптических возбудимых мембран реализуются на нейрональном уровне посредством медиаторных субстанций, среди которых основное значение имеют гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) и глицин [Krnjevic et al., 1966]. Выдвинуты концепции, согласно которым бензодиазепиновые транквилизаторы проявляют свое действие через ГАМК-ергические механизмы, либо облегчая взаимодействие ГАМК со специфическими постсинаптическими рецепторами, либо способствуя высвобождению ГАМК из более стабильных пресинаптических депо [Costa et al., 1975; Haefely et al., 1975]. Показано, что эффекты диазепама в конфликтной ситуации ослабляются при угнетении образования ГАМК (тиосемикарбазид) или при применении специфического блокатора ГАМК-ергических рецепторов (бикуккулин) [Островская, Воронина, 1977]. Транквилизаторы бензодиазепинового ряда усиливают выраженность тормозных процессов нейронов коры головного мозга (снижение частоты разрядов, удлинение постактивационного угнетения, удлинение цикла восстановления межзонального ответа), а бикуккулин и тиосемикарбазид оказывают противоположное влияние [Zakusov et al., 1977]. Тормозные эффекты микроионофоретически подводимой к нейрону ГАМК (угнетение спонтанной активности, пролонгация тормозной паузы после прямой кортикальной или афферентной стимуляции) усиливаются диазепамом при системном введении [Zakusov et al., 1977]. Диазепам усиливает пресинаптическое торможение в спинном мозге [Schlosser, 1971]. Эффект сходен с действием аминокснуксусной кислоты, вызывающей накопление медиатора, и противоположен тиосемикарбазиду и бикуккулину [Polc et al., 1974].

Торможение ответных биопотенциалов кортикальных нейронов, реагирующих активирующими условными реакциями, может осуществляться механизмами возвратного торможения через аксонные коллатерали, терминалы которых проходят к тормозным вставочным нейронам [Экклс, 1971]. Поэтому на фоне диа-

зепаму условнорефлекторный разряд «выходного» нейрона может активизировать ранее недеятельную систему тормозных вставочных нейронов через возвратные коллатерали и тем самым оказывать тормозное действие на этот нейрон. В целостном поведении такая ситуация может реализоваться как седативный (тормозной) эффект транквилизатора. Растормаживающее влияние на тормозные условнорефлекторные реакции «выходного» нейрона может осуществляться при одновременном вовлечении в активность тормозных вставочных нейронов, образующих терминали на других тормозных клетках. Этот механизм «торможения торможения» также активизируется диазепамом вследствие усиления ГАМК-ергических механизмов таких тормозных нейронов второго порядка. На поведенческом уровне подобное влияние диазепама может проявиться активирующим эффектом. С высказанных позиций возможно постулировать разнонаправленное влияние диазепама на поведение мономодальным эффектом на тормозные нейрональные механизмы, приводящим к седативному или активирующему эффекту в зависимости от выраженности исходного соотношения между возбуждающими и тормозными синаптическими активациями у «выходных» нейронов доминирующей функциональной системы поведенческого акта.

При нейрофизиологическом изучении условнорефлекторной реакции на уровне нейронов большое внимание уделяется тормозной условной активности, которая расценивается как особая форма внутреннего торможения. Предполагается [Рабинович, 1975], что изначальное развитие процессов внутреннего торможения в корковых и подкорковых зонах проекции как сигнального, так и подкрепляющего стимула способствует опосредованной приспособительной точности и адекватности условного акта (ограничение возбуждения в пределах популяции клеток, реализующих поведенческий акт). Имеется ряд данных о влиянии транквилизаторов на тормозные проявления высшей нервной деятельности. Диазепам ослабляет внешнее торможение условнорефлекторных реакций, обусловленное наказующим стимулом, улучшает дифференцировочное торможение, влияет на угашение реакций [Андреев, 1975; Вальдман и др., 1976; Паткина, 1974]. Однако экстраполяция фактических данных этих и подобных исследований только к воздействию транквилизаторов на торможение является недостаточно полной. При этом не учитывается действие транквилизаторов на сигнальные процессы мозга. Известно, что оценка сигналов (условных, обстановочных, безусловных) осуществляется одновременно в их перцептивном и эмоциональном содержании [Ивапцкиий, 1976; Костандов, 1977], а эмоциональное возбуждение существенно модифицирует ответные реакции (условные, поведенческие). Поэтому необходим экспериментальный анализ того, на какой компонент, перцептивный или эмоциональный, действуют транквилизаторы.

ВЛИЯНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ НА МОЗГОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОЦЕНКИ СИГНАЛОВ

На основе условного пищедобывательного рефлекса у кроликов применялся комплекс приемов, ставящих перед животным достаточно сложную задачу, позволяющую в интегральном виде оценивать состояние перцептивно-дискриминационных процессов [Петряевская, Андреев, 1974]. По условному сигналу (белый свет) кролик совершал прыжок через барьер, перебежку по правому коридору к кольцу, дергал его на определенную длину, получал подкорм и возвращался по левому коридору за барьер (ситуация А). Красный свет служил дифференцировочным сигналом. На основе этого рефлекса вырабатывалось условнорефлекторное переключение однородных пищедобывательных рефлексов (при включении переключателя на красный свет кролик получал подкрепление при перебежке на условный сигнал по левому коридору к левому кольцу — ситуация Б), а также реакция активного выбора при случайном предъявлении условных сигналов (по белому свету перебежка по правому коридору, по красному — по левому).

Влияние диазепамы в дозах 0,2—0,3 мг/кг отражено в табл. 10. Можно видеть, что на фоне умеренных доз транквилизатора восприятие и сенсорная оценка сигналов не нарушаются, так как точность и адекватность выполнения реакций нарастают.

Таблица 10

Влияние диазепамы на точность выполнения условнорефлекторных реакций

Показатель	Критерий учета	Контроль	На фоне диазепамы (0,2—0,3 мг/кг)
Дифференцировка	Количество правильных ответов, %	50	100
Условнорефлекторное переключение	Средняя разность ошибок при повторной экспозиции ($M \pm m$), %	$+20 \pm 2,5$	$-12 \pm 3,4$
Активный выбор	Среднее количество ошибочных реакций ($M \pm m$), %	$27 \pm 2,5$	$17 \pm 4,5$

Для выявления способности диазепамы воздействовать на нарушение условнорефлекторной деятельности, обусловленное эмоциональным возбуждением, использовались два приема. В первом эмоционально-мотивационное возбуждение вызывалось увеличением числа межсигнальных реакций, нарушению дифференцировки, увеличению ошибок активного выбора (с $6 \pm 1,7$ предварительно вживленные электроды стимулировалось ventro-

медиальное ядро гипоталамуса, обладающее негативно-подкрепляющими свойствами [Андреев, 1975]. Применялась такая интенсивность стимулов, которая вызывала отдельные компоненты замирания, ориентировочную реакцию без отчетливых аффективных проявлений. Оценивался эффект последствия эмоционального напряжения, вызванного электростимуляцией. Как следует из данных табл. 11, нарастание эмоционального возбуждения приводило к затруднению анализа комплекса обстановочных и пусковых стимулов, нарушалась установка животного к строго определенной деятельности в соответствии с ситуацией.

Диазепам (0,2–0,5 мг/кг) в обоих методических вариантах модулировал эмоциональное возбуждение, что привело к улучшению условнорефлекторной деятельности (табл. 11). Следует подчеркнуть, что пищевое мотивационное возбуждение диазепам не угнетает. Напротив, количество съеденной пищи нарастало (с $132 \pm 12,7$ г в контроле за 30 мин до $178,7 \pm 19,9$ г после диазепам).

Тот факт, что диазепам улучшает дискриминацию пусковых и обстановочных сигналов в условиях эмоционального напряжения и способствует более адекватным и точным ответам, позволяет ориентировать влияние транквилизаторов на эмоциональный компонент сигнальной деятельности мозга, на процесс оценки стимулов по их биологической модальности.

Таблица 11

Показатель	Среднее число ошибок ($M \pm m$), %		
	Контроль	После стимула	На фоне диазепам (0,1–0,2 мг/кг)

Условнорефлекторное переключение:

ситуация А	$12 \pm 2,7$	$58 \pm 4,1 *$	$-30 \pm 3,9 *$
ситуация Б	$13 \pm 3,2$	$35 \pm 4,5 *$	$-16 \pm 1,2 *$
Активный выбор	$9 \pm 1,7$	$26 \pm 2,5 *$	$-22 \pm 3,5 *$

* $P < 0,01$.

Известные нейрофизиологические данные по анализу разных компонентов, вызванных потенциалов (ВП) мозга человека [Иваницкий, 1976] позволяют связать происхождение ранних колебаний преимущественно с сенсорными процессами, отражающими поступления информации о физических параметрах стимула, а поздних — с информацией о его биологической значимости для организма. Основываясь на этих данных, исследовали эффект транквилизаторов на ВП при эмоциональном напряжении [Мартышкин, 1978]. У испытуемых запись и интеграция ВП на звуковой сигнал (по латентным периодам и амплитудам пиков всех

компонентов 45 ВП) осуществлялись на аудиометрической системе РА-140 (США).

Эмоциональное напряжение (ожидание отрицательного подкрепления в ситуации прагматической неопределенности) создавалось предупреждением о возможности сочетания любого из звуковых сигналов в серии с электрошоковым раздражением пальца руки. Это приводило к достоверному увеличению поздних компонентов ВП. Диазепам и хлордиазепоксид уменьшали эмоциональное реагирование испытуемых (судя по их субъективному отчету) и снижали амплитуду поздних волн вызванного ответа. Оценивались также процессы концентрации внимания и способность к различению сигнальной значимости стимула (испытуемый должен нажать кнопку только на тон определенной, заранее заданной частоты, который с неопределенной повторяемостью вводится в серию звуковых сигналов). Учитывалось время реакции и количество ошибочных нажатий. В период операционного напряжения, обусловленного заданием, у испытуемых закономерно увеличивалась амплитуда волны P_{300} (по ряду данных она коррелирует со степенью трудности задания в реакции выбора) [Ritter et al., 1972]. Все транквилизаторы не изменяли амплитуды волн ВП при простом прослушивании звуковых сигналов, следовательно, их эффект не отражается на процессах электрогенеза ВП. Диазепам, обладающий в малых дозах некоторым активирующим эффектом, не снижал уровня внимания в процессе длительного эксперимента и не изменял оценки сигнальной значимости стимула (после приема диазепама происходило увеличение волн N_1 и P_{300}). Хлордиазепоксид не предотвращал снижения внимания в процессе длительного эксперимента (снижение амплитуды N_1) и не изменял оценку значимости стимула. Феназепам уменьшал волну P_{300} , что может свидетельствовать о снижении внимания.

Оценка стимула, его биологической модальности (эмоциональный компонент) сопряжена с функцией систем подкрепления мозга. Роль баланса активности позитивно и негативно подкрепляющих систем в развитии конфликтной ситуации и в развитии эффекта транквилизаторов требует дополнительного анализа.

ВЛИЯНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ НА БАЛАНС ПОЗИТИВНО И НЕГАТИВНО ПОДКРЕПЛЯЮЩИХ СИСТЕМ

Причиной развития невротических состояний при психогенных конфликтных ситуациях является длительное столкновение биологических мотиваций противоположного эмоционального знака, «рассогласование» в конфликтной ситуации с доминированием биологически отрицательной реакции, тормозящей положительную [Анохин, 1968; Асратян, 1970; Хананашвили, 1978]. Такое конфликтное взаимодействие антагонистических систем подкрепления моделировалось в экспериментах на крысах посредством одновременимой электростимуляции соответствующих зон мозга через вживленные электроды [Киселева, 1978]. Позитивное подкрепле-

ние (реакция саморазряджения мозга) развивалось с зоны медиальной переднемозговой пучка, отрицательное (реакция избегания) — с дорсальной части околосреднего пространства. На фоне стабильной реакции самораздражения (СР) на 1 мин включалось негативное раздражение. При этом крыса либо убегала в нейтральную зону и выключала этим аверсивное воздействие (оценивался латентный период), либо оставалась в активном отсеке, продолжая или не продолжая СР. Определялись уровень СР и «позитивное время» (произведение длительности пучка импульсов на число нажатий на педаль), «негативное время» (продолжительность воспринятого негативного раздражения) и «нейтральное время» (период пребывания в нейтральном отсеке вне стимуляции). При интенсивном негативном воздействии реакция СР угнетается, баланс смещается в сторону преобладания системы отрицательного подкрепления. Но при пороговых негативных стимулах частота СР может в отдельных опытах нарастать, происходит сдвиг в сторону преобладания системы положительного подкрепления, что можно оценить как один из адаптивных механизмов мозга, направленных на компенсацию возросшей функциональной активности. Диазепам (0,5—2 мг/кг) и хлордиазепоксид (5—10 мг/кг) облегчали реакцию СР, уменьшали латентный период выключения аверсивного раздражения и облегчали реакцию избегания. При совместном раздражении обоих подкрепляющих систем транквилизаторы увеличивают «позитивное» и уменьшают «негативное время» (т. е. в период получения аверсивного стимула крыса продолжает находиться в активном отсеке и осуществляет реакцию СР). Баланс активности систем подкрепления смещается в сторону позитивной системы.

В ситуации реакции «наказания» (сочетание подхода голодного животного к пище с раздражением отрицательно подкрепляющей зоны мозга, что вызывает отход от пищи и торможение следующего приближения на определенное время) у кошек хлордиазепоксид (1—3 мг/кг) и кроликов диазепам (0,2 мг/кг) подавляли тормозное влияние наказующей стимуляции [Андреев, 1975; Вальдман и др., 1976; Паткина, 1974]. Несмотря на раздражение, животное подходит к пище и ест ее, хотя по поведенческим проявлениям (кратковременное замирание, ориентировочные движения, иногда голосовые реакции) можно судить, что восприятие раздражения не нарушено. Все подобные наблюдения позволили заключить (Вальдман и др., 1976), что перцептивный компонент негативного стимула транквилизаторы могут не нарушать, но отношение к нему резко изменяется (подавление эмоционального компонента). Позитивно подкрепляющие реакции (реакции СР) транквилизаторы активируют.

Характер подкрепления является решающим фактором в организации условных реакций и поведения. Знак подкрепляющего процесса, видимо, обусловлен особенностью нейрохимических процессов, в мембране и цитоплазме нейрона. Данные нейрофармакологического анализа позволяют постулировать различную медиа-

Таблица 12

Изменение реакции самораздражения мозга при воздействии на нейромедиаторные процессы

Препарат	Доза, мг кг	Число опытов	Частота СР, в % от исходной ($M \pm m$)
Диазепам	1	7	122,4 ± 6,3 *
Циталопрам	10	7	27,6 ± 6,4 *
Циталопрам + диазепам	10	7	102,4 ± 8,3 *
	1		
Парахлорамфетамин (через 4 ч)	5	8	153,8 ± 18,5 *
Флюоксетин	10		93,6 ± 4,9
Л-триптофан	100		89,6 ± 7,3
Тиосемикарбазид	3	6	54,2 ± 7,9 *
Тиосемикарбазид + диазепам	3	6	97,7 ± 13,0
	1		
Пикротоксин	2	5	7,2 ± 4,3 *
Пикротоксин + диазепам	2	5	66,5 ± 14,0
	1		
ГА-ГАМК	10	6	96,2 ± 4,2
Диазепам	0,5	4	119,0 ± 6,4
ГА-ГАМК + диазепам	10	4	120,4 ± 12,5
	0,5		

* $P < 0,05$.

торную организацию систем положительного и отрицательного подкрепления в их эмоциональном (но не перцептивном) компоненте. Нейрохимический механизм, опосредующий влияние диазепам на системы подкрепления под воздействием транквилизаторов является одновременным результатом ослабления негативных и усиления позитивных его компонентов, в этот процесс, очевидно, вовлекаются разные медиаторные системы. Введение небольших доз предшественников серотонина (триптофан, 5-гидрокситриптамин) у кошек вызывает некоторую активацию позитивно подкрепляющих систем (растет общее время нахождения под током при снижении частоты СР), от больших доз СР угнетается, порог негативной стимуляции нарастает [Паткина, 1974]. Парахлорамфетамин и флюоксетин — препараты, снижающие уровень серотонина мозга, не вызывают отчетливых изменений СР, но увеличивают латентный период реакции избегания. Динамика изменения частоты СР от парахлорамфетамина не коррелирует с динамикой снижения уровня серотонина. Через 4 ч после введения происходит активация, а позже — угнетение СР. Ингибитор обратного захвата серотонина циталопрам угнетает СР мозга, введение на этом фоне диазепам восстанавливает СР до прежнего уровня (табл. 12).

Серотонинергические нейроны сопряжены с ГАМК-ергическими. Поэтому конечным эффектом деполяризующего влияния серотонина может быть и тормозная реакция, а гиперполяризующего — облегчение [Vogt, 1975]. Анализ взаимодействия медиаторных систем чрезвычайно сложен. Необратимый ингибитор ГАМК-трансаминазы-гамма-ацетиллен-ГАМК (ГА-ГАМК) не изменяет частоты СР и не потенцирует эффекта пороговых доз диазепамов [Андреев и др., 1978]. Трисемикарбазид — ингибитор синтеза ГАМК и шикротоксин — блокатор ГАМК-рецепторов сами угнетают реакцию СР (и другие формы поведения), но при совместном введении с диазепамом не проявляют угнетающего эффекта. Антагонизм между диазепамом и ГАМК-негативными препаратами предполагает необходимость наличия ГАМК и свободного ГАМК-рецептора для реализации активирующего влияния транквилизатора на систему положительного подкрепления. Требуется дальнейшего анализа: является ли этот эффект прямым или же он опосредован изменением активности негативноподкрепляющей системы. Сам диазепам в транквилизирующих дозах (0,5—1 мг/кг) снижает уровень ГАМК-трансаминазы (фермента, обеспечивающего расщепление ГАМК). Применение количественного гистохимического метода [Галустьян, Прянишников, 1978] позволило установить более значительное снижение фермента в пирамидных нейронах гиппокампа, чем в коре мозжечка.

ВЛИЯНИЕ ДИАЗЕПАМА НА ПРОЦЕСС ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ

Многие проявления, обусловленные повторной психотравматизацией, превышающей предел выносливости индивида, имеют в своей основе адаптивное, охранительное биологическое значение. К ним относятся и поведенческие реакции типа кататонии. Диазепам устраняет заторможенность, восстанавливает поведенческую и условнорефлекторную реактивность. В связи с этим требует специального изучения вопрос, не отразится ли это негативным образом на динамике состояния высшей нервной деятельности при хроническом эмоциональном стрессе, не ускорит ли применение транквилизаторов наступления «срыва»?

Анализ динамики поведенческих проявлений котлов в течение длительного (4—5 месяцев) повторения конфликтной ситуации позволило выделить последовательно развивающиеся стадии эмоционального стресса [Нестерович, Петряевская, 1975]: стадию «защиты» с первоначально активным, а затем пассивным поведением на условные и ситуационные стимулы, связанные с отрицательным подкреплением, период частичной адаптации с уменьшением эмоционального и вегетативного реагирования в ситуациях, не связанных с непосредственным предъявлением условного сигнала (при этом появляются поведенческие проявления, сопря-

женные с системой положительного подкрепления, растет пищевая мотивация). В дальнейшем (через 5—13 недель) развивается стадия депрессивноподобного состояния с эмоционально-поведенческой ареактивностью, соматическими нарушениями, снижением веса, несмотря на нарастание пищевой мотивации. При повторном введении диазепама (0,5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 150 дней) у животного, подвергнутого хроническому эмоциональному стрессу, несмотря на постоянную повторную психотравматизацию, не наблюдалось углубления патологических проявлений и не развивалось депрессивноподобное состояние (в пределах срока наблюдения). Весь процесс протекал одностадийно на уровне стадии «защиты». Соматический статус животного не нарушается, вес поддерживался на постоянном уровне, дистрофических расстройств не развивалось. Однако через 8—10 недель непрерывного назначения препарата транквилизирующее действие ослаблялось вследствие развития толерантности.

Нейрохимические и нейрофизиологические данные с достаточным основанием свидетельствуют, что безодиазепиновые транквилизаторы усиливают тормозные процессы, реализующиеся посредством ГАМК-ергических механизмов. Процессы внутреннего торможения, судя по анализу высшей нервной деятельности, диазепам не нарушает или даже усиливает. Применение транквилизатора в условиях повторяющейся психотравматизации предотвращает развитие запредельного торможения, повышая предел психической адаптации. Важная роль в этом принадлежит подавлению эмоциональнонегативных компонентов отрицательного подкрепления при одновременном усилении позитивного подкрепления. Усиливаются возможности процессов психической саморегуляции (за счет процессов внутреннего торможения). Эффект транквилизатора более выражен при умеренном эмоциональном напряжении. Механизм включения эмоциональной активации диазепам не подавляет. Поэтому при резких эффективных реакциях панического типа его транквилизирующее действие не проявлялось.

* * *

Изучение механизмов и роли торможения в процессах высшей нервной деятельности и интегрального поведения является одной из кардинальных проблем нейрофизиологии. Различные формы тормозных процессов имеют свою эволюцию, различно развитие и созревание мотивационно-эмоциональных и сенсорно-перцептивных функций, различна функциональная и нейрохимическая организация систем положительного и отрицательного подкрепления. Поэтому наряду с феноменологическим аспектом изучения течения условнорефлекторных процессов и поведения необходимы дальнейшие углубленные и детальные исследования по функциональной нейрохимии мозговых процессов. «Едва ли можно оспаривать,— писал И. П. Павлов,— что настоящую теорию

всех первых процессов даст нам изучение физико-химического процесса, происходящего в нервной ткани, и фазы которого дадут нам полное объяснение всех внешних проявлений нервной деятельности, их последовательности и связи». На этом долгом и трудном пути нейрофармакологическому анализу принадлежит одно из ведущих мест.

О ДЕЙСТВИИ СУБСТАНЦИИ «Р» И ЕЕ АНАЛОГОВ НА ПРОЦЕССЫ ОБУЧЕНИЯ И СНА У НОРМАЛЬНЫХ И ПОДВЕРГНУТЫХ ВЛИЯНИЮ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА КРЫС

В проблеме «Мозг и поведение» и прежде всего в механизмах памяти, обучения, сна все большее значение отводится роли пептидов. Так, например, Д. Вид [De Wied, 1964] удалось показать, что пептидные звенья АКТИ¹ неспецифическим образом воздействуют (облегчая или угнетая) на консолидацию следов памяти. Он считает [De Wied, Gipsen, 1977], что процесс обучения — выработка новых форм поведения сопровождаются биосинтезом одного единственного пептида — скотофобина, который является в данном случае носителем всей соответствующей информации. В сообщении Л. Урбана с соавторами [Urban et al., 1978] указывается на наличие корреляции между пептидами АКТИ₄₋₁₀, гиппокампальным тета-ритмом во время фазы быстрого сна и «avoidance learning». М. Монье с соавторами [Monnier et al., 1975] указали на гиппогенную субстанцию «Sleep Peptid Delta», функция которой коррелируется с дельта-активностью в ЭЭГ. Биологически активными в отношении процессов обучения и памяти оказались следующие пептиды:

АКТИ₁₋₁₀: H-SER-TYR-SER-MET-GLU-HIS-PHE-ARG-TYR-GLY-OH.

АКТИ₁₁₋₂₄: H-LYS-PRO-VAL-GLY-LYS-ARG-PRO-VAL-LYS-VAL-TYR-PRO-OH.

Лизин-вазопрессин: H-CYS-TYR-PHE-GLN-ASN-CYS-PRO-LYS-GLY-NH₂

Десглицинамид-лизин-вазопрессин: H-CYS-TYR-PHE-GLN-ASN-CYS-PRO-LYS-OH

Скотофобин: H-SER-ASP-ASN-ASN-GLN-GLN-GLY-LYS-SER-ALA-GLN-GLN-GLY-GLY-TYR-NH₂

Мы изучали действие субстанции «Р» (Euler, Caddum, 1931) и его укороченного звена элдонзинагексапептида на процессы памяти и обучения, а также на структуру сна у нормальных и подвергнутых воздействию хронического стресса животных: субстанция «Р»: ARG-PRO-LYS-PRO-GLN-GLN-PHE-PHE-GLY-LEU-MET-NH₂, элдонзин-гексапептид: LYS-PHE-ILE-GLY-LEU-MET-NH₂. Субстанцию «Р» можно обнаружить в головном и спинном мозге, а также в периферической нервной системе.

У млекопитающих она была найдена в высокой концентрации в сенсорной коре, в гипоталамусе, в черном ядре и в других отделах мозга [Lembeck, G. Zietler, 1972]. Действие каждого из указанных двух препаратов проверялось в самостоятельных экспериментальных сериях: субстанция «Р» в связи с процессами памяти и обучения, а элехонзин-гексапептид — по влиянию его на сон. Опыты проводились на взрослых крысах-самцах линии «Вистар».

ПРОЦЕССЫ ПАМЯТИ И ОБУЧЕНИЯ

МЕТОДИКА

Процессы памяти и обучения изучались на модели двигательного электрооборонительного условного рефлекса. В ответ на действие условного звукового раздражителя животные должны были преодолеть расстояние в 40 см и нажатием на педаль отключить подачу раздражающего электрического тока. Порядок проведения экспериментов этой серии был следующим. Выработка двигательного оборонительного условного рефлекса проводилась в течение четырех дней. В первые два дня условный раздражитель животным предъявляли по 15 раз в опыте, а в последующие два дня — по 20 раз. После этого следовала проверка на наличие и прочность условного рефлекса, с этой целью животным предъявляли 20 условных раздражителей с полуминутными интервалами без соответствующего электрокожного раздражения.

Исследования велись на контрольных и стрессированных животных. В качестве стрессоров применялись четырехнедельные шумовые нагрузки и гипоккинез по описанной нами ранее схеме [Ljowschina et al., 1979]. По окончании стрессовых воздействий у животных отмечались невротические нарушения высшей нервной деятельности, повышенное содержание катехоламинов и сахара в крови, а также повышенный уровень кровяного давления. Субстанция «Р» вводилась внутрибрюшинно в дозах 25 и 250 мкг/кг животным обеих групп за час до начала опытов с условными рефлексами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У контрольных животных введение субстанции «Р» в дозе 250 мкг/кг в течение первых четырех дней не оказывало влияния на процесс выработки условного рефлекса. У животных с существенными нарушениями высшей нервной деятельности подобное ежедневное введение этого пептида нормализовало нарушенные в связи со стрессом процессы обучения. Однако следующая затем отмена препарата сопровождалась полной блокадой процесса воспроизведения рефлекса в этот день, который при возобновлении аппликаций субстанции «Р» воспроизводился в полном объеме. Такая картина наблюдалась как у контрольных, так и у подвергнутых воздействию хронического стресса животных (рис. 102). Это явля-

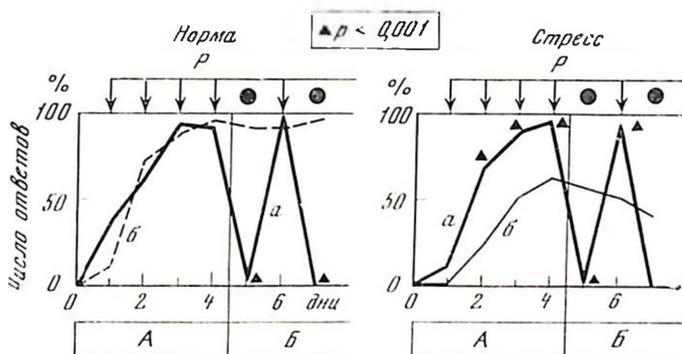


Рис. 102. Кривые обучения нормальных и подверженных стрессу крыс при введении субстанции «Р» в дозе 250 мг/кг (а) и физиологического раствора (б)

Стрелки — дни введения; точки — отмена введения; А — выработка условного рефлекса; Б — проверка закрепления условного рефлекса

ние блокады воспроизведения условного рефлекса определяется как «State depended learning», или диссоциированное обучение. Смысл его заключается в том, что воспроизведение информации затрудняется или становится невозможным, если функциональное состояние центральной нервной системы в период фиксации информации подвергается изменениям и если затем не создается аналогичное функциональное состояние ЦНС, необходимое для воспроизведения информации. Состояние диссоциированного обучения удается вызвать с помощью целого ряда психотропных веществ, например при даче пентобарбитала [Bliss, 1973], мепробамата [Barnhart, Abbolt, 1967], хлорпромазина [Otis, 1964], хлордицепоксида [Sachs, Weingarten, Klein, 1966], мескалина [Siegel, Jarvik, 1971], марихуаны [Bueno, Carlini, 1973], алкоголя [Godwin, 1974], амфетамина [Bustamante et al., 1970], морфина [Hill et al., 1971]. Это состояние является, очевидно, одним из элементов механизма памяти, который типичен для позвоночных и был описан на примере золотых рыбок [Bliss, 1972], мышей [Oliverio, 1968], крыс [McIntare, Reichert, 1971], собак [Girden, Culler, 1937], приматов [Bliss et al., 1971] и человека [Guillemin, 1976]. Применение субстанции «Р» только на четвертый день, т. е. в ранний период выработки условного рефлекса, давало эффект завершения процесса обучения без дальнейшей тренировки. Подобная картина завершенности выработки рефлекса отмечалась и у нормальных, и у стрессированных животных и сохранялась затем при отсутствии последующих инъекций пептида. В этом случае диссоциированного обучения не наблюдалось (рис. 103).

Своеобразность полученных данных побудила нас провести систематическую проверку действия субстанции «Р» на выработку

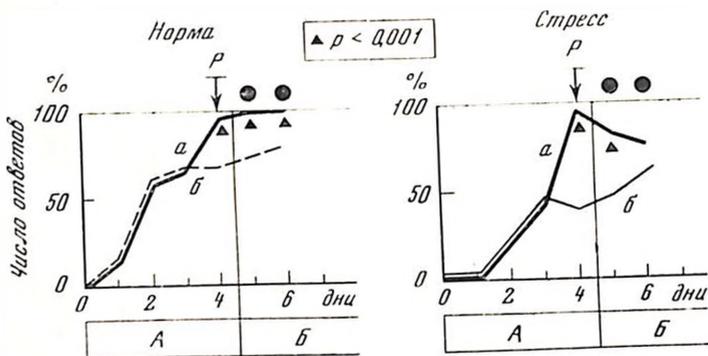


Рис. 103. Кривые обучения нормальных и подверженных стрессу крыс при введении субстанции «Р» в дозе 250 мг/кг на 4-й день

Обозначения те же, что на рис. 102

условного рефлекса у здоровых животных при введении им препарата в двух различных дозах — 25 и 250 мкг/кг — по следующей схеме (табл. 13). Инъекции 250 мкг/кг субстанции «Р» сочетались со следующими реакциями (рис. 104):

— обучение, т. е. выработка двигательного электрооборонительного рефлекса при ежедневном введении пептида в первые четыре дня (1 группа), происходило так же, как и в контрольной группе животных без введения препарата;

— отмена препарата (на 5-й день), как и в ранее приведенных опытах, сопровождалась диссоциированным обучением;

— дача субстанции «Р», начиная со второго дня тренировки (2 группа), также сопровождалась, хотя и менее выраженным, диссоциированным обучением;

— введение субстанции «Р» на третий день выработки условного рефлекса дает результаты, близкие с данными в группе животных, свободных от введения этого препарата. Процесс воспроизведения условного рефлекса в этом случае блокируется несильно при отмене пептида;

Таблица 13

Группа	Условия, при которых проводится выработка двигательного, электрооборонительного рефлекса						Проверка наличия условного рефлекса
	День						
	1	2	3	4	5	6	
1	«Р»	«Р»	«Р»	«Р»	—	«Р»	«Р»
2	H ₂ O	«Р»	«Р»	«Р»	—	«Р»	«Р»
3	H ₂ O	H ₂ O	«Р»	«Р»	—	«Р»	«Р»
4	H ₂ O	H ₂ O	H ₂ O	«Р»	—	«Р»	«Р»

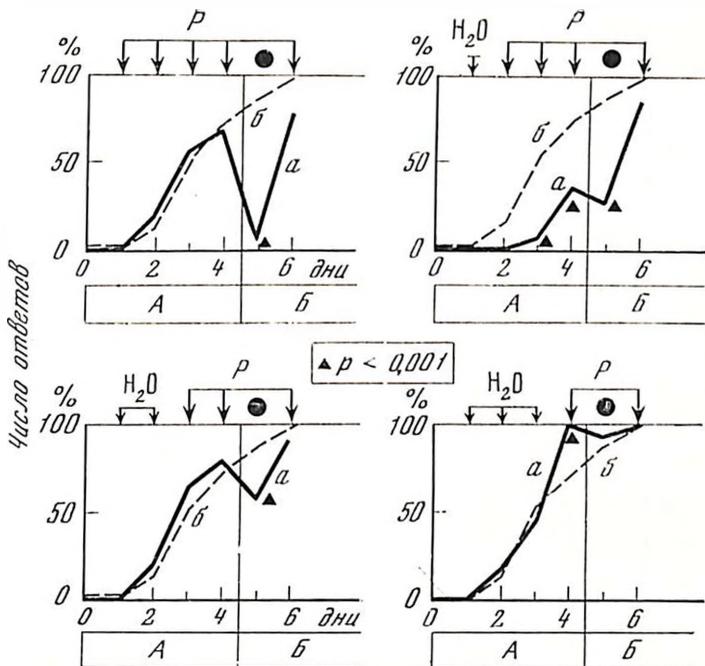


Рис. 104. Кривые обучения нормальных и стрессированных крыс при введении субстанции «Р» (доза 250 мг/кг) в разные дни выработки условного рефлекса

Обозначения те же, что на рис. 102

— инъекции субстанции «Р» на четвертый день тренировки, т. е. по достижении уже определенной прочности условного рефлекса, не дает эффекта диссоциированного обучения.

Таким образом, результаты этой серии исследований указывали на прямую зависимость эффектов диссоциированного обучения от функционального состояния высших отделов ЦНС, создаваемого различной схемой введения субстанции «Р».

Дозы субстанции «Р» 25 мкг/кг обуславливают иную картину выработки условного рефлекса:

— ежедневное введение пептида в первые четыре дня приводило к завершению процесса выработки условного рефлекса без эффекта диссоциированного обучения при отмене препарата;

— введение препарата, начиная со второго дня выработки, давало аналогичные с контролем результаты;

— начало введения субстанции «Р» на третий день выработки рефлекса, сопровождалось его 100%-ным проявлением без последующего эффекта диссоциированного обучения при прекращении введения пептида. Аналогичные результаты получены и в том случае, когда субстанция «Р» вводилась на четвертый день тренировки (рис. 105).

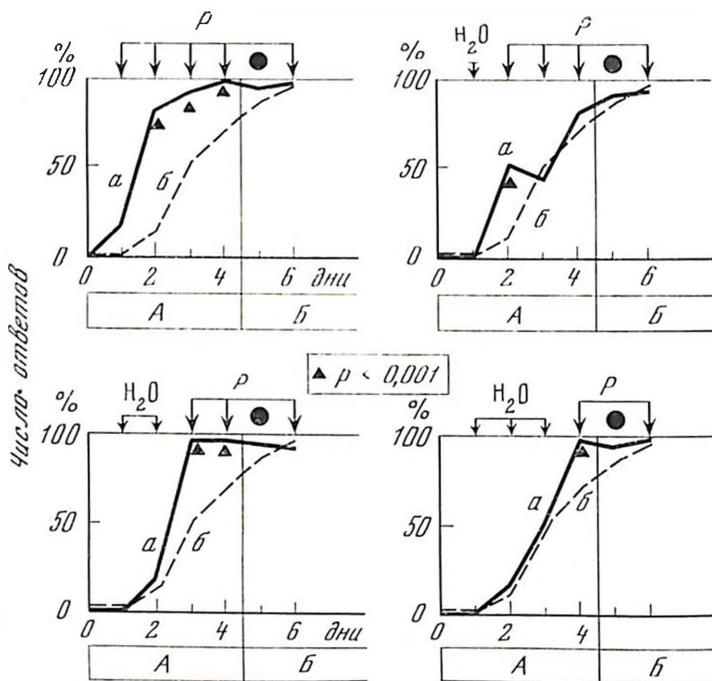


Рис. 105. Кривые обучения нормальных и подверженных стрессу крыс при введении 25 мкг/кг субстанции «Р» в разные дни выработки (показано стрелками)

Остальные обозначения те же, что на рис. 102

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные данные показывают, что субстанция «Р» в принципе влияет на процессы памяти и обучения так же, как и другие известные пептиды (АКТГ₁₋₁₀ и скотофобин).

Явление диссоциированного обучения в значительной мере зависит от степени упроченности вырабатываемого условного рефлекса и от дозы препарата, на фоне действия которых происходит выработка рефлекса. Из наших данных следует, что при определенной степени упроченности условного рефлекса (4-й день тренировки) отмена препарата не влияет на его воспроизводимость и, наоборот, при недостаточной прочности условного рефлекса в его самой ранней фазе становления отмена препарата препятствует восстановлению рефлекса.

Что же касается эффектов разных доз субстанции «Р», то результаты сравнительного анализа подтверждают описанную выше сущность явления диссоциированного обучения. Под влиянием больших доз (250 мкг/кг) субстанции «Р» функциональное состояние высших отделов ЦНС меняется таким образом и постоянно, что вырабатываемый условный рефлекс может быть воспроизведен

лишь на таком же функциональном фоне ЦНС. Поэтому отмена препарата, а соответственно и резкая смена функционального состояния ЦНС препятствуют воспроизведению выработанного рефлекса.

СТРУКТУРА СНА

МЕТОДИКА

Действие эледиозина-гексапептида, аналога субстанции «Р», изучалось в сравнительной серии исследований на примере наблюдений за сном и бодрствованием у нормальных и подвергнутых воздействию хронического стресса крыс.

Препарат вводился в дозе 250 мкг/кг за 15 мин до начала исследований. Эксперименты ставились в период минимальной циркадной активности (двигательной) животных с 9 до 11 ч. Цикл сна и бодрствования исследовался с помощью непрерывной 2-часовой регистрации ЭЭГ от зрительной коры и гиппокампа хронически живленными электродами на животных при свободном поведении. Состояние сна и бодрствования характеризуется следующими фазами:

Стадии	Поведение	ЭЭГ
1. Активное бодрствование	Двигательная активность	Десинхронизация
2. Пассивное бодрствование	Отсутствие двигательной активности	Десинхронизация
3. Поверхностный медленный сон	Сон	Синхронизация, тета-дельта активность
4. Глубокий медленный сон	Сон	Дельта-активность
5. Парадоксальный сон	Сон	Десинхронизация, тета-активность

РЕЗУЛЬТАТЫ

Структура сна: у нормальных животных после 20 мин общей двигательной активности (рис. 106, I) во время эксперимента наступала фаза пассивного бодрствования (рис. 106, II) длительностью 10 мин. Это состояние сменялось стадией медленного поверхностного сна в течение 30 мин (рис. 106, III), который переходил в свою очередь в глубокий, длящийся 50 мин медленный сон (рис. 106, IV). Последний, как правило, прерывался 2—4 раза эпизодами быстрого, парадоксального сна (рис. 106, V) по 2—5 мин, характеризующегося тета-активностью неокортекса и гиппокампа. После четырехнедельного стрессорного воздействия (шум плюс гипокинез), в структуре сна у животных отмечались существенные изменения. Увеличивалась продолжительность активного и пассивного бодрствования. Каждая фаза растягивалась до 30 мин. Иными словами, постстрессовое состояние животных

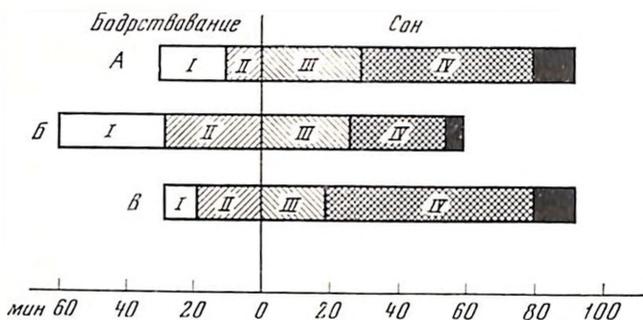


Рис. 106. Соотношение различных фаз сна и бодрствования у разных групп крыс

А — контрольные; Б — после стрессового воздействия; В — после введения эледоизина-гексапептида стрессированным животным

сопровождалось выраженными нарушениями засыпания. Одновременно отмечалось сокращение длительности медленного глубокого и быстрого (парадоксального) сна. Эти стадии сна сокращались в послестрессовом состоянии почти наполовину по сравнению с контрольными дапными.

Введение эледоизина-гексапептида послестрессовым животным приводило уже после первой аппликации к нормализации стадий сна. Примечательно здесь то, что глубокий медленный сон удлинялся в среднем на 7 мин за счет поверхностного медленного сна. Кроме того, после дачи эледоизина-гексапептида в ЭЭГ усиливалась тета-активность в фазе быстрого парадоксального сна.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты этих исследований показали, что аналог эледоизин-гексапептид является средством, способным устранять одно из наиболее тяжелых последствий стрессовых нагрузок на организм, а именно нарушение сна. Поскольку ухудшение сна в целом и в особенности нарушения процессов засыпания представляют собой типичные симптомы невроза и учитывая выраженный благотворный эффект препарата при нарушении сна, было бы, вероятно, целесообразно проверить, насколько субстанция «Р» и ее аналог могли бы быть использованы в качестве терапевтических средств при неврозах.

РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНОГО КАЛИЯ В ДЕПОЛЯРИЗАЦИИ ПЕРВИЧНЫХ АФФЕРЕНТНЫХ ВОЛОКОН

Движение ионов через мембрану возбудимых клеток представляет собой основу для проведения нервных импульсов и для синаптической передачи. Перераспределение ионов, следующее за импульсной активностью, является достаточно быстрым, чтобы тотчас же восстановить начальное распределение ионов, и измененный состав внеклеточной среды может повлиять на синаптическую передачу импульса. Количество K^+ , освободившееся во внеклеточное пространство в результате одного потенциала действия, определяется следующими цифрами: $4 \text{ пМ/см}^2/\text{имп}$ для аксона краба [Frankenhauser, Hodgkin, 1956], $1 \text{ пМ/см}^2/\text{имп}$ для немиелинизированных волокон млекопитающих (Keynes, Ritchie, 1965), $1,1 \text{ пМ/см}^2/\text{имп}$ для нейронов нервного ганглия улитки [Baylор, Nicholls, 1969]. Этого количества K^+ достаточно для постепенного накопления K^+ в периаксональном и перинейрональном пространстве. Б. Франкенхаузер и А. Ходжкин [Frankenhauser, Hodgkin, 1956], используя потенциал действия как индикатор градиента ионов калия на мембране аксона краба, показали, что ионы K^+ , освободившиеся из гигантского нервного волокна в результате потенциала действия, повышают внеклеточную концентрацию калия ($[K^+]_e$) в периаксональном пространстве шириной 300 \AA на $1-2 \text{ мМ}$.

При частоте разрядов 100 Гц $[K^+]_e$ увеличивается до 17 мМ . Другая попытка непрямого определения накопления K^+ в экстраклеточном пространстве была использована в работе Р. Орканда и др. [Orkand, Nicholls, Kuffler, 1966], которые нашли что в отличие от нейронов в случае изменения $[K^+]_e$ величина мембранного потенциала глиальных клеток зрительного нерва амфибий предсказывается уравнением, предложенным Нернстом.

Прямые измерения $[K^+]_e$ в первой системе позвоночных животных стали возможными после появления методики калийных селективных микроэлектродов [Walker, 1971; Vyskocil, Kriz, 1972; Kriz et al., 1974]. Принцип, на котором основывается этот метод, состоит в следующем: кончик одного из каналов двойной стеклянной микрошпигетки заполняется калийной ионообменной смолой (Corning, 477317), а остальное пространство этого канала заполняется $0,5 \text{ М}$ раствором KCl . Другой канал, который используется как референтный электрод, заполняется раствором $NaCl$ (рис. 107). Сопротивление электрода, чувствительного к K^+ , составляет $300-500 \text{ МОм}$, и поэтому для записи $[K^+]_e$ необходимо использовать предусилители с высоким входным сопротивлением. Кончик двойного микроэлектрода имеет диаметр около $2-3 \text{ мкм}$. Избирательность электрода по калию довольно высокая, по отношению к Na^+ она составляет $50-100:1$. Электроды не чувствительны в высокой степени к изменению рН и Cl^- в высоком диапазоне концентраций, однако они чувствительны к четвертичным

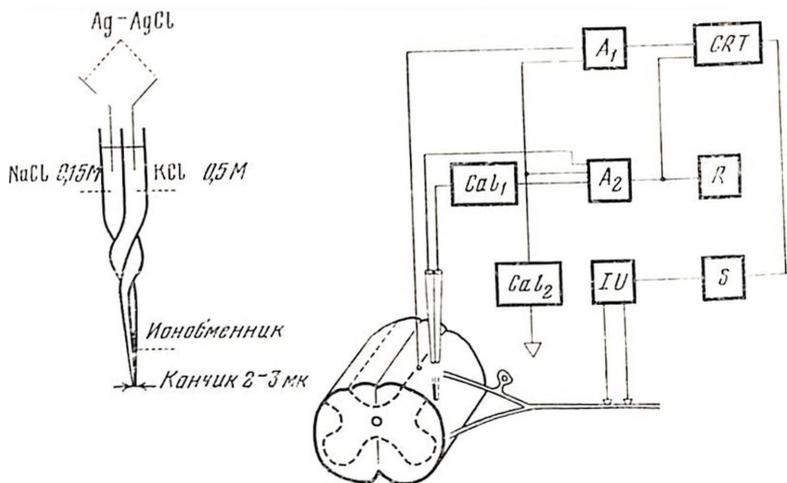


Рис. 107. Общая схема установки для регистрации K^+

A_1 — предусилители переменного тока для записи потенциалов от дорсального столба спинного мозга; A_2 — дифференциальный предусилитель постоянного тока с компенсацией отрицательной емкости; Cal_1 — калибратор для компенсации потенциала кончика электрода, заполненного 0,15 М раствором NaCl; Cal_2 — калибратор для регулирования нулевого уровня ионоселективного электрода; CRT — осциллограф «Tektronix-502»; R — чернильный регистратор; S — стимулятор; IU — низкоемкостная изолирующая ячейка [Kriz et al., 1974]

солям аммония, включая ацетилхолин и тетраэтиламмоний [Подробности см: Lux, Neher, 1973; Kriz, Sykova, 1977]. Чувствительность электродов, тестируемых в растворах с различными концентрациями K^+ , выражается прямой линией в полулогарифмической шкале. Она характеризуется отклонением 54 мВ при изменении $[K^+]$ в 10 раз. При тестировании чувствительности электрода к $[K^+]$ на фоне 150 мМ NaCl, т. е. концентрации, применяемой для экстраклеточного пространства, заметно отклонение от линейности при низких концентрациях $[K^+]$. Это отклонение учитывалось при проведении измерений $[K^+]_e$. Калийные селективные микроэлектроды с успехом использовались для измерений сдвигов K^+ в возбудимых и невозбудимых тканях [Koryta, 1977]. В этой статье суммируются данные об изменениях экстраклеточного калия, которые происходят в спинном мозге в результате активности нейронов [Vyklіcky et al., 1972; Kriz et al., 1974, 1975; Krnjević, Morris, 1972, 1975; Bruggenkate et al., 1974; Somjen, Lothman, 1974; Lothman, Somjen, 1975; Sykova et al., 1976; Sykova Vyklіcky, 1977] и обсуждается возможная физиологическая роль сдвигов концентрации K^+ в первичной афферентной деполяризации (ПАД). Предполагается, что ПАД представляет собой основу пресинаптического торможения [Eccles, 1964]. Самое большое повышение $[K^+]_e$ в спинном мозге наблюдалось в результате тетанического

раздражения афферентного входа. Если у кошки раздражается периферический нерв, а именно *n. tibialis posterior*, то увеличивается $[K^+]_e$ в дорсальном роге и в интермедальном ядре сегмента L_7 спинного мозга, причем уровень его зависит от частоты стимуляции (рис. 108).

Максимальное значение $[K^+]_e$ у кошки не превышает 10 мМ, но у лягушки оно может быть выше, что обычно достигается при частоте стимуляции 100 Гц. Время возрастания $[K^+]_e$ до половины при ритмическом раздражении с частотой 100 Гц составляет примерно 3 с. После прекращения раздражения концентрация накопленного калия снижается наполовину за 6 с. Записи на рисунке показывают, что, для того чтобы наблюдать значительное повышение концентрации внеклеточного калия, совсем необязательно раздражать афферентный вход с высокой частотой. Даже при частоте 3 Гц $[K^+]_e$ может возрасти на 0,5–1 мМ.

Максимальное накопление K^+ во время ортодромного раздражения достигается в интермедальном районе, где заканчиваются многие первичные афферентные волокна и где плотность нейронов в спинном мозге кошки очень высока [Aitken, Bridger, 1961].

Из записей рис. 108 также очевидно, что процесс перераспределения накопленного K^+ не прекращается, когда достигается исходный уровень K^+ , этот процесс продолжается, в результате чего происходит длительное уменьшение $[K^+]_e$ ниже уровня покоя. Были представлены данные, что такое снижение $[K^+]_e$ происходит в результате активирования процессов, требующих энергии, кото-

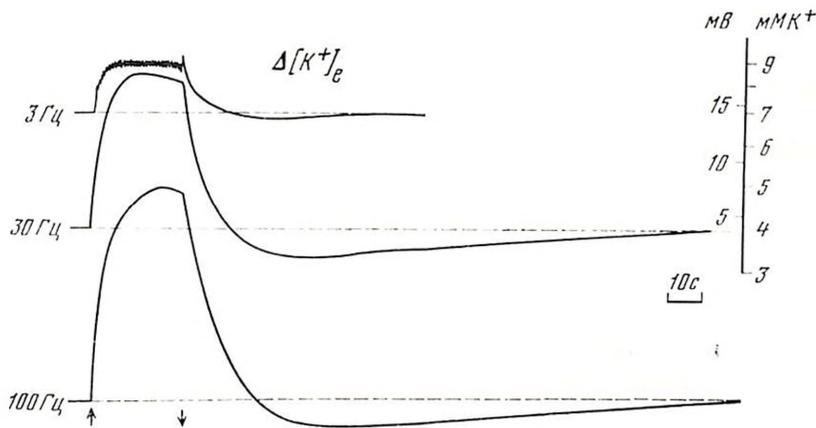


Рис. 108. Влияние частоты стимуляции на $[K^+]_e$.

Тетаническое раздражение *n. tibialis poster* частотой 3,30 и 100 Гц обнаруживает, что величина возрастания $[K^+]_e$ положительно коррелирует с амплитудой и длительностью субнормальной фазы $[K^+]_e$, даже после раздражения частотой 3 Гц, которое повышает $[K^+]_e$ только на 1 мМ, имеется временное уменьшение $[K^+]_e$ [Kriz et al., 1975]

рые являются, по-видимому, более эффективными для перераспределения накопленного K^+ , чем диффузия K^+ к питающим частям спинного мозга [Kriz et al. 1975].

Накопление K^+ в экстраклеточном пространстве, по-видимому, играет важную роль в регуляции синаптической передачи. Д. Бейлор с соавторами [Baylor, Nicholls, 1969] показали уменьшение спонтанной активности нейронов ганглия пиявки при повышении $[K^+]_e$ от 4 до 7 мМ. Мы наблюдали депрессию коротколатентного рефлекса сгибания у кошки во время нарастания $[K^+]_e$, которое вызывалось тетаническим раздражением п. tibialis post частотой 100 Гц [Kriz et al., 1975]. Точно так же глубокая депрессия потенциалов дорсальных корешков спинного мозга лягушки (dorsal root potentials — DRP_s) наблюдалась во время фазы снижения $[K^+]_e$, накопленного в результате раздражения частотой 100 Гц того же дорсального корешка, который использовался для вызова DRP_s [Sykova et al., 1976] (рис. 109). Синаптическая передача от первичных афферентов к мотонейронам в это же время была подавлена [Sykova, Orkand, 1978].

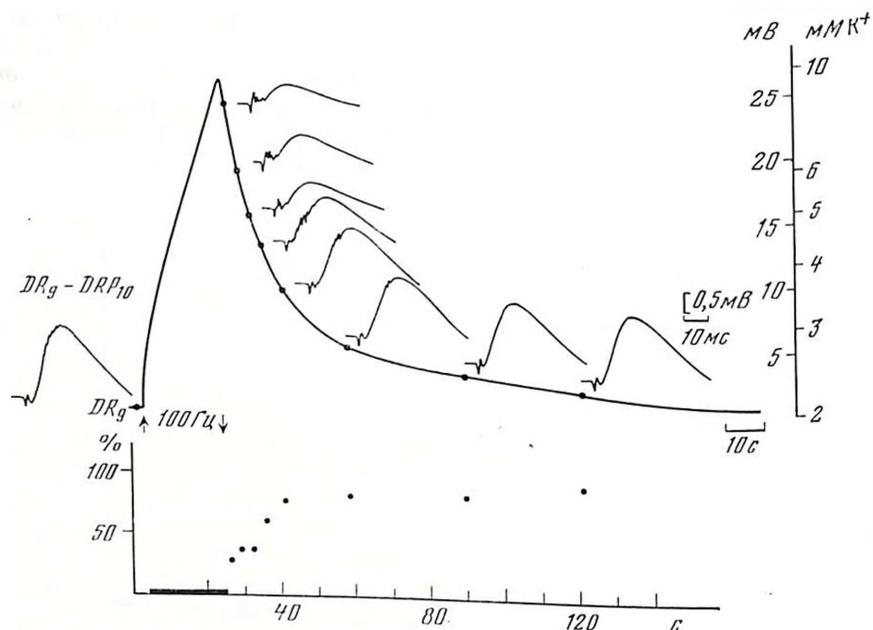


Рис. 109. Депрессия потенциалов дорсального корешка, связанная с возросшей концентрацией $[K^+]_e$, которая была вызвана тетаническим раздражением дорсального корешка спинного мозга лягушки

Точки на записи $[K^+]_e$ показывают моменты, когда в ответ на единственный залп в DR_s были записаны DRP_{10} . Раздражение DR_s частотой 100 Гц длилось 20 с и отмечено стрелками и толстой линией на диаграмме; амплитуда DRP_{10} нанесена (на разные интервалы после окончания раздражения DR_s , сделанным через в 9-й спинномозговой сегмент [Syková et al., 1976]

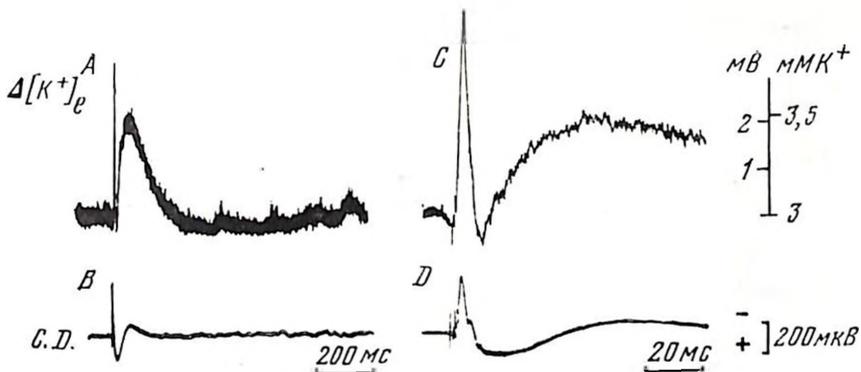


Рис. 110. Изменения $[K^+]_e$, вызванные единичной посылкой n. tibialis poster

A, C — медленные временные изменения $[K^+]_e$ при двух разных скоростях регистрации; острый компонент (<10 мс) отражает изменения потенциала, вызванные нейронным разрядом, который мы не имели возможности компенсировать, по-видимому, в результате большой разницы сопротивления каналов с двойного микроэлектрода; сопротивление канала, заполненного раствором NaCl, составляет 3 МОм, тогда как канал, заполненный ионообменником, имеет сопротивление 100 МОм; B, D соответствуют потенциалам дорсального столба спинного мозга на уровне сегмента L₇ [Kriz et al., 1975]

Проблема, которая обсуждается наиболее серьезно, состоит в том, в какой степени быстрое возрастание $[K^+]_e$ в результате нейронной активности ответственно за первичную афферентную депполяризацию (ПАД). С тех пор как Gray [1963] открыл аксо-аксональные синапсы на первичных афферентных окончаниях и было показано, что DRP_s могут депрессироваться пикротоксином [Eccles et al., 1963] или биккулином [Davidoff, 1972], т. е. веществами, которые блокируют передачу в некоторых ГАМК-ергических синапсах, обычно предполагалось, что ПАД вызывается активированием аксо-аксональных синапсов, которые используют ГАМК как медиатор. Однако, после того как было обнаружено, что в спинном мозге в результате нейронной активности накапливается большое количество K^+ [Vyklícky et al., 1972; Krnjević a. Morris, 1972], возродились альтернативные гипотезы, полагающие, что быстрое нарастание $[K^+]_e$ в экстраклеточном пространстве в результате нейронной активности объясняет изменение DRP_s, как это первоначально предположили Barron, Matthews, [1938].

Серьезные возражения против калийной гипотезы ПАД возникли позднее главным образом в связи с различием временного течения ПАД и сдвигов $[K^+]_e$ [Somjen et al., 1976]. Пик сдвига концентрации $[K^+]_e$, записанный с помощью калийного селективного электрода, достигался примерно за 40 мс или позже, тогда как пик Р-волны DRP_s достигался через 20 мс (рис. 110). Из этих записей очевидно также другое возражение, выдвинутое против калийной гипотезы ПАД в работе Somjen и Lothman

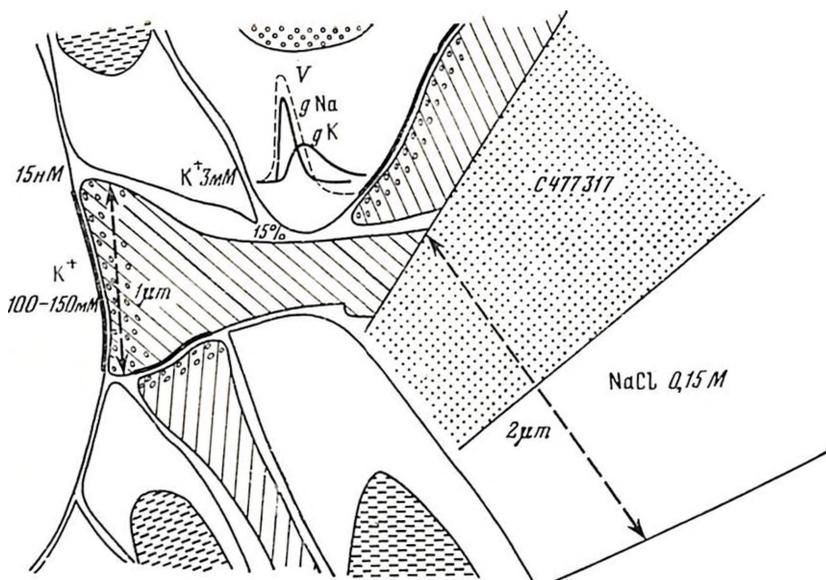


Рис. 111. Схематическое изображение экстраклеточного пространства спинного мозга, синаптических щелей шириной 15 нм и кончика двойного калийного специфического микроэлектрода

[1974]. Увеличение K_e на 0,5 мМ слишком мало, чтобы объяснить ПАД. Это различие попытались объяснить большим размером кончика калийного селективного микроэлектрода по сравнению с шириной щели между первичным афферентным окончанием и вторичным нейроном. Из схемы (рис. 111) очевидно, что измерения калийным селективным электродом с кончиком 2 мкм не могут отражать сдвиги концентрации K^+ , возникающие в непосредственной близости от разряжающегося нейрона, который отделен от первичного афферентного окончания синаптической щелью в 150 \AA . В узких щелях, отделяющих вторичные нейроны от первичных афферентов может происходить более стойкое и значительное по величине накопление K^+ , чем вблизи от кончика калийного селективного микроэлектрода. Увеличение $[K^+]_e$, записанное с помощью калийного селективного микроэлектрода, очевидно, отражает заполнение более обширного экстраклеточного пространства ионами калия, которые освобождаются многими нейронами, расположенными на различном расстоянии от места записи.

Цель нашего дальнейшего исследования заключалась в дифференцировании вклада $\Delta[K^+]_e$, вызванного нейронной активностью и активизацией ГАМК-эргических аксо-аксональных синапсов, в процессе первичной афферентной деполяризации. Эксперименты пренарат имел то преимущество, что ионный состав омывающего раствора можно было изменять и можно было прикладывать вещества в очень точных концентрациях.

В изолированном спинном мозге лягушки тетаническое раздражение дорсального корешка вызывает повышение $[K^+]_e$ до 10 мМ, что в 5 раз превышает концентрацию ионов калия в растворе Рингера, используемом для перфузии.

При добавлении в раствор Рингера $MgSO_4$ в концентрации 20 мМ, которая блокирует синаптическую передачу [Katz, Miledi, 1963], разряды вентрального корешка, вызванные одиночной посылкой в дорсальном корешке, полностью исчезают, в то время как потенциалы дорсального корешка ($DR-DRP_s$) не исчезают. Они уменьшаются по амплитуде на 10% по отношению к контрольным записям. Устойчивые к ионам Mg^{++} $DR-DRP_s$, которые были названы «несинаптическими» [Sykova, Vyklicky, 1977], обнаруживают нелинейную суммацию, сходную с суммацией деполяризационных сдвигов, наблюдающихся в глиальных клетках во время ритмического раздражения [Orkand et al., 1966]. Интересно, что сдвиги концентрации ионов калия, вызываемые раздражением частотой 100 Гц, при блокаде синаптической передачи также снижаются примерно на 10% от их начального уровня. Эти результаты наводят на мысль, что «несинаптические» $DR-DRP_s$ отражают деполяризацию первичных афферентов, вызванную накоплением $[K^+]_e$, который освобождается из обширных разветвлений первичных афферентов спинного мозга.

Для того чтобы различать синаптический и калийный компоненты $DR-DRP_s$, была сделана попытка заблокировать аксо-аксональные синапсы пикротоксином, который, как показано, является антагонистом гамма-аминомасляной кислоты в ряде синапсов [Gerschenfeld, 1973]. Он блокирует также негативные потенциалы дорсального корешка, вызванные афферентным раздражением [Eccles et al., 1963; Barker, Nicoll, 1973; Bruggenkate et al., 1974], и первичную афферентную деполяризацию, вызванную прямым действием ГАМК [Barker et al., 1975; Curtis et al., 1977; Gmelin, Corletti, 1976; Свердлов и Кожечкин, 1975].

Когда в наших опытах пикротоксин добавлялся в раствор Рингера, омывающий спинной мозг лягушки, в возрастающей концентрации (10^{-7} – $5 \cdot 10^{-4}$ М), мы могли наблюдать, что амплитуда $DR-DRP_s$ уменьшалась до 40–60%, а продолжительность увеличивалась во много раз (рис. 112). При более высоких концентрациях пикротоксина (выше 10^{-4} М) одиночная посылка в дорсальном корешке вызывает $DR-DRP_s$ длительностью 10 с (рис. 113, E). При сравнении записей A и C (см. рис. 113, A, C) можно также видеть, что крутизна восходящей фазы DRP_s после пикротоксина значительно более медленная, чем в контрольных записях. Если к дорсальному корешку прикладывать раздражения низкой частоты, то возникает сильная депрессия $DR-DRP_s$ (рис. 113, F). В контрольных экспериментах одиночная афферентная посылка вызывает увеличение $[K^+]_e$, которое обычно не превышает 0,05 мМ. В то время как после пикротоксина (10^{-4} – $5 \cdot 10^{-4}$ М) одиночная посылка в дорсальном корешке вызывает сильное повышение $[K^+]_e$, которое достигает 7–9 мМ, и в большинстве случаев наблюдаются

спонтанные DRP_s. Спонтанные DRP_s сопровождаются повышенным $[K^+]_e$ (рис. 114). Эти данные могут рассматриваться как доказательство того, что устойчивые к пикротоксину DRP_s вызываются повышением $[K^+]_e$. Предположили [Krnjevic, Morris, 1976], что депрессирующее действие пикротоксина на DRP_s может быть вызвано снижением чувствительности мембранных потенциалов первичных афферентов к $\Delta[K^+]_e$, так как в некоторых нервных волокнах ракообразных наблюдалось снижение проводимости K^+ после пикротоксина [Freeman, 1973]. Для проверки этой гипотезы мы исследовали действие пикротоксина на «несинаптические» DR — DRP_s после удаления ионов Ca^{++} из раствора Рингера и добавления 20 mM $MgSO_4$. Мы обнаружили, что пикротоксин ($5 \cdot 10^{-4}$ M) не влиял на тот компонент DR — DRP_s, который остается после того, как вся синаптическая активность была заблокиро-

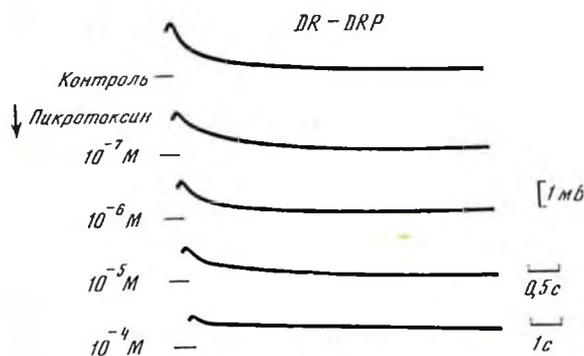


Рис. 112. Влияние различных концентраций пикротоксина на потенциалы дорсальных корешков, вызванные раздражением соседнего дорсального корешка (DR—DRP) у лягушки. Записи сделаны во время действия пикротоксина в концентрациях 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} M в течение 15 мин.

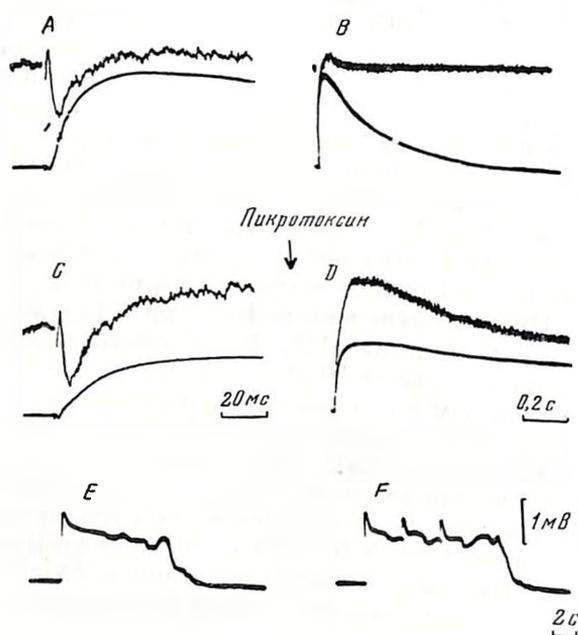


Рис. 113. Результат действия пикротоксина на фокальный потенциал, записанный в интермедальном участке, и на потенциалы дорсального корешка в изолированном спинном мозге лягушки.

A, B — контрольные записи при двух различных скоростях; C, D — пикротоксин (5×10^{-4} M) был приложен на 15 мин; E — длительные потенциалы дорсального корешка при действии пикротоксина в течение 20 мин; F — глубокая депрессия потенциалов дорсального корешка во время ритмического раздражения низкой частоты (0,3 Гц)

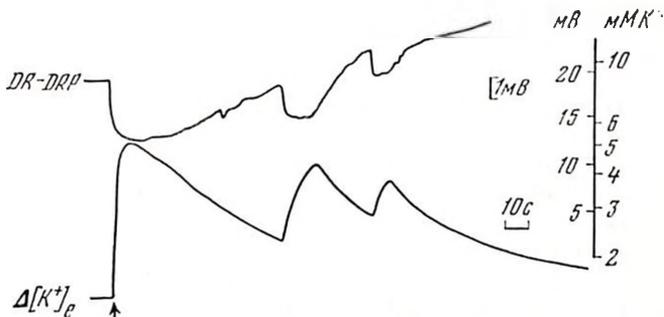


Рис. 114. Записи вызванных и спонтанных потенциалов дорсального корешка и $\Delta[K^+]_e$ после приложения 5×10^{-4} М пикротоксина

Потенциалы дорсальных корешков ($DR-DRP$), записанные от DR_{10} , были вызваны одиночной посылкой DR_9 , негативность вниз; повышение $[K^+]_e$ ($\Delta[K^+]_e$) записывалось одновременно с $DR-DRP$ от интермедиального участка 9-го сегмента спинного мозга; следует отметить синхронное возникновение спонтанных $\Delta[K^+]_e$ и DRP [Syková, Vyklicky, 1977]

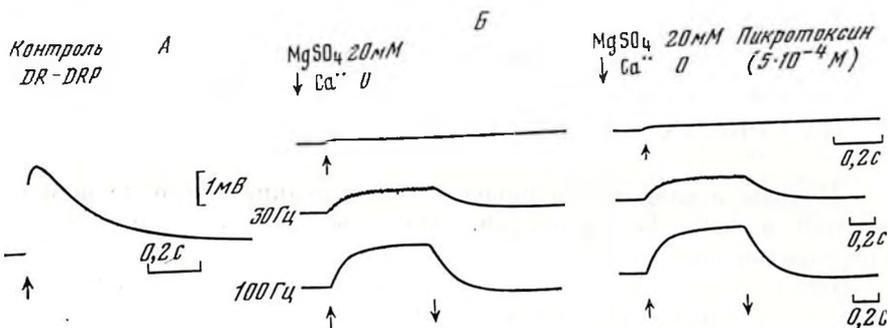


Рис. 115. Отсутствие влияния пикротоксина на потенциалы дорсального корешка, резистентные к Mg^{++}

А — контрольная запись $DR-DRP$, вызванного стимуляцией DR_9 и записанного от DR_{10} ; Б — $DR-DRP$, записанные в то время, когда синаптическая активность была блокирована раствором Рингера без ионов Ca^{++} и с добавлением 20 мМ $MgSO_4$. На нижних записях после ритмической стимуляции 30 и 100 Гц можно видеть нелинейную суммацию; правый столбец — пикротоксин в концентрации 5×10^{-4} М не повлиял на «несинаптические» $DR-DRP$, вызванные либо одиночным залпом, либо ритмической стимуляцией в условиях применения раствора Рингера, свободного от Ca^{++} и содержащего 20 мМ $MgSO_4$.

вана (рис. 115). Однако если бы уменьшенная проводимость K^+ была ответственной за депрессию DRP_s после пикротоксина, то сходное действие на DRP_s можно было бы ожидать как в случае сохраненной передачи, так и в случае заблокированной синаптической активности в спинном мозге. Из этого следует, что «несинаптические» $DR-DRP_s$, очевидно, вызываются временным накоплением ионов K^+ , который освобождается из первичных афферентов [Syková, Vyklicky, 1977]. Таким образом, непохоже, чтобы уменьшение проводимости K^+ в первичных афферентных окончаниях могло объяснить депрессирующий эффект пикротоксина на DRP_s .

Подводя итоги нашим теперешним представлениям о возможной роли сдвигов концентрации ионов калия в механизмах ПАД, можно заключить, то повышенные концентрации $[K^{+}]_e$, возникающее в $[K^{+}]_e$, результате афферентной стимуляции или спонтанно может объяснить устойчивые к микротоксину DRP₀ и их «несинаптический» компонент. Увеличение $[K^{+}]_e$ может быть ответственным также за возникновение высокоамплитудного компонента при тетаническом раздражении нормально функционирующего спинного мозга. Неадекватность существующих методов измерения сдвигов $[K^{+}]_e$ в синаптических щелях, отделяющих вторичные нейроны от первичных афферентов, не позволяет более точно определить относительный вклад сдвигов концентрации калия и активации аксо-аксональных синапсов при возникновении ПАД в спинном мозге с нормально функционирующими синапсами. Мы можем только догадываться, что сдвиги концентрации K^{+} образуют меньший компонент ПАД, возникающий в результате одиночной афферентной посылки.

ЧУВСТВИТЕЛЬНАЯ ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ ПСИХОМИМЕТИКОВ НА КРЫСАХ

Методы исследования поведенческих реакций широко используются в нейрофармакологии. Эффекты центрального действия препаратов могут быть выявлены путем различных поведенческих методик — открытого поля, У-образного лабиринта, теста обследования отверстий и различных условнорефлекторных методик.

Для дальнейшего исследования психомиметического и антипсихотического влияния нейролептиков необходима разработка специфических поведенческих тестов.

Измерение каталептического действия нейролептиков не позволяет судить о специфическом эффекте. В связи с этим мы предполагаем использовать введение галлюциногенов как модель для исследования психотических эффектов на животных. Однако предварительные исследования показали, что трудно или даже невозможно вызвать заметные поведенческие сдвиги введением низких доз психомиметиков крысам или мышам. Значительное внимание было уделено исследованию спонтанной двигательной активности.

Большинство результатов являются противоречивыми; одни исследователи не могли получить изменений двигательной активности, другие наблюдали увеличение или двухфазный эффект, вызванный низкими дозами LSD, мескалином или DMT у крыс или мышей. Изучение исследовательского поведения животных выполнялось разными методическими приемами, вследствие чего результаты несравнимы. Повторное использование теста открытого поля также не дает однозначных результатов.

Единственный метод, дающий постоянный результат, — исследование ротационной активности после одностороннего выключения ингустрипагума посредством 6-OH-DA, LSD, так же как и апоморфин, вызывал кружение в направлении неповрежденной стороны, тогда как мескалин и амфетамин вызывали поворот к стороне повреждения. Следовательно, располагая данными по влиянию низких доз психомиметиков на крысах, мы сделали вывод, что эффект галлюциногенов может быть выявлен только на фоне измененной активности по меньшей мере одной из передающих систем ЦНС.

Таким образом, мы исследовали влияние психомиметиков на эффекты апоморфина, допаминомиметика-агониста, dI-амфетамин, непрямого симпатмиметика и скополамина — непосредственного холинометика.

Мы исследовали общую подвижность крыс, поскольку последняя имеет отношение к мезолимбической системе. Имеются основания считать, что мезолимбическая система вовлекается у человека при психотических симптомах.

МЕТОДИКА

Эксперименты выполнены на самцах крыс Вистар весом 120—170 г. Они размещались в клетках по 10 штук и имели свободный доступ к пище и воде. Все животные использовались только однократно. Исследовательское поведение в новой обстановке оценивали при помещении крыс в открытое поле. Оно представляло площадку 1×1 м, разделенную на 36 квадратов и окруженную барьером высотой 40 см. Площадка, освещаемая диффузным светом, находилась в звуконепропускаемой комнате. Перед началом испытания животное переносили из клетки в центр открытой площадки. Подсчитывалось общее число пересеченных квадратов за 5 мин наблюдения, отмечались также отклонения от обычного поведения. Применялись следующие препараты, вводимые в объеме 1 мл на 100 г веса:

Психомиметики	Время от введения до испытания, мин
LSD-тарtrat-мескалин-сульфат DMТ	20
Апоморфин — HCl	7
dI-Амфетамин — HCl	10
Скополамин	5

Контрольные животные получали соответствующий объем солевого раствора. Вычерчивались кривые доза — эффект. Каждая точка является результатом усреднения данных не менее чем по результатам 10 животных,

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. После инъекции солевого раствора животные пересекали в среднем 38 квадратов и находились в углу площадки от 3 до 4 мин. LSD в дозах 50 и 100 мкг/кг, мескалин 50 мг/кг и DPT до 1 мг/кг не влияли на исследовательское поведение крыс. Психомиметики не оказывали сколько-нибудь значительного эффекта на локомоторную активность.

2. Апоморфин в низких дозах вызывал снижение локомоторной активности, связанное, по-видимому, с допаминергическим действием на пресинаптические рецепторы.

В более высоких дозах апоморфин вызывал зависимое от дозы увеличение двигательной активности (рис. 116) до 93 условных единиц. В течение всего периода наблюдения животные передвигались, за исключением коротких перерывов. В зависимости от интервала после введения устройства тест-площадки и способов исследования поискового поведения, локомоция не прерывалась стереотипным поведением типа выкусывания и грызения. Приведенная кривая доза — эффект показывает чувствительность данной простой и полезной методики к незначительным сдвигам локомоторной активности.

3. Вызванная апоморфином гиперподвижность выражено потенцировалась предварительным введением LSD в субэффективных дозах 100 мкг/кг (рис. 117). Крысы пересекали до 160 квадратов, быстро перемещались в течение всего периода наблюдения. Угнетение локомоторной активности низкими дозами апоморфина устранялось введением LSD. Появление у крыс тремора хвоста (Straub tail), напряжения конечностей, пилоэрекции, описанные Трулсоном как поведенческий синдром, вызывалось дозой 1 мг/кг LSD. Животные становились чувствительными к шуму и прикосновению, начинали кусаться и прыгать.

4. Следующий рисунок (рис. 118) показывает влияние мескалина и DMT в дозах, являвшихся самими по себе неэффективными, 50 мг/кг и 1 мг/кг соответственно на гиперподвижность, вызванную апоморфином. Так же как и LSD, оба галлюциногена вызывали потенциацию апоморфиновой гиперподвижности. Но в противоположность LSD мескалин не устранял депрессию активности, вызываемую апоморфином. Поведенческие проявления были подобны описанным выше.

Наши результаты говорят о том, что возможно вызвать заметные поведенческие сдвиги введением животным низких доз психомиметиков. Единообразный эффект при введении различных галлюциногенов можно наблюдать на фоне действия апоморфина прямого допаминергического агониста. Таким образом, для выявления эффективности психомиметиков необходимы предшествующие изменения активности допаминергической системы.

5. При определенных экспериментальных условиях dl-амфетамин вызывал увеличение активности в открытом поле без влияния на стереотипное поведение. Предварительное введение 100 мкг/кг

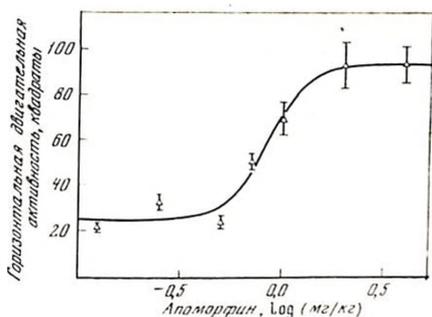


Рис. 116. Влияние апоморфина на общую подвижность крыс в открытом поле

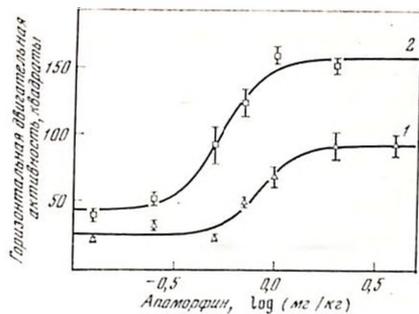


Рис. 117. Потенцирующий эффект LSD на вызванную апоморфином гиперподвижность

1 — апоморфин; 2 — апоморфин+100 мкг/кг LSD.

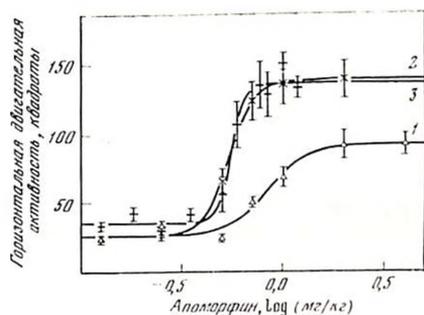


Рис. 118. Потенцирующий эффект мескалина и ДМТ на вызванную апоморфином гиперподвижность

1 — апоморфин; 2 — апоморфин+50 мг/кг мескалина; 3 — апоморфин+1 мг/кг ДМТ

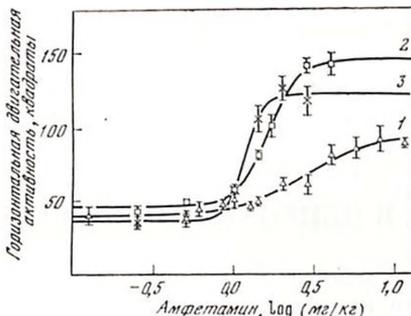


Рис. 119. Потенцирующий эффект LSD и мескалина на вызванную амфетамином гиперподвижность

1 — амфетамин; 2 — амфетамин+100 мкг/кг LSD; 3 — амфетамин+50 мг/кг мескалина

LSD или 50 мг/кг мескалина оказывало сильный потенцирующий эффект на вызванную амфетамином гиперподвижность (рис. 119).

6. Следующий рисунок (рис. 120) демонстрирует зависимость от дозы увеличение активности у крыс под влиянием скополамина. Эффект скополамина потенцировался LSD в дозе 100 мкг/кг таким же образом, как и эффекты апоморфина или амфетамина.

Универсальный потенцирующий эффект психомиметиков, обладающих различными механизмами действия, является выражением тех поведенческих сдвигов на животных, которые могут быть получены с помощью психомиметиков. Этот эффект выявляется на фоне возбуждающего влияния, вызываемого другими

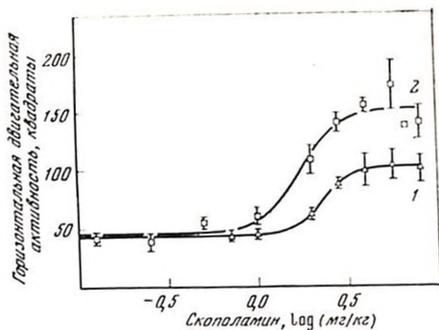


Рис. 120. Потенцирующий эффект LSD на гиперподвижность, вызванную скополамином

2 — скополамин + 100 мкг/кг LSD.
1 — скополамин;

препаратами центрального действия. Использованные препараты — апоморфин, амфетамин и скополамин — изменяли активность допаминергической, норадренергической и холинергической систем. Универсальность потенцирующего эффекта столь различных веществ позволяет предположить факт полного взаимодействия этих различных систем в ЦНС.

Данная поведенческая модель является полезным инструментом для исследования эффектов галлюциногенов, а также для изучения способа действия других психотропных препаратов.

К НЕЙРОХИМИИ ПОДКРЕПЛЕНИЯ

Среди нейрохимических механизмов образования и закрепления временных связей особую и, вероятно, весьма ответственную роль играет взаимодействие нейромедиаторных систем головного мозга. Конкретизация роли и выяснение механизмов этого взаимодействия могут вестись в различных аспектах, три из которых заслуживают первоочередного внимания. Это прежде всего исследование взаимодействия нейромедиаторных систем под углом зрения взаимодействия нейрохимических механизмов сигнального и подкрепляющего раздражений. Второй аспект исследования данной проблемы вытекает из представлений о том, что основу формирования и фиксации временных связей составляют перестройки хемореактивных свойств мембран соответствующих церебральных нейронов. Исследование взаимодействия нейромедиаторных систем в этом аспекте может способствовать раскрытию механизмов и природы этих хемореактивных перестроек. Наконец, третий аспект исследования взаимодействия нейромедиаторных систем вытекает из роли подкрепления в становлении временной связи. Как подчеркивает Э. А. Асратян [1971], подкрепляющий безусловный раздражитель создает условный рефлекс по своему образу и подобию и по характеру своего действия. Понимание нейрохимической природы этой «творческой» функции подкрепления может быть достигнуто на путях исследования взаимодействия нейромедиаторных систем. В пользу особой

значимости перечисленных аспектов исследования рассматриваемой проблемы может быть приведен целый ряд аргументов. Так, Дойч [Deutsch, 1971] на основании множества экспериментальных данных выдвинул концепцию, согласно которой в основе образования и сохранения временной связи лежат повышение холиночувствительности мембран церебральных нейронов. Эта концепция, первоначально основанная на косвенных данных, получила впоследствии прямое подтверждение в экспериментах с использованием микроионофоретического подведения ацетилхолина к кортикальным нейронам, выработавшим условные реакции [Круликов и др., 1977; Schmidt et al., 1974]. Либе с соавторами [Libet et al., 1975] обнаружили, что аппликация дофамина к нейронам верхнего шейного симпатического ганглия приводит к стабильному усилению их реакций на ацетилхолин. При этом было установлено, что реализация эффекта дофамина осуществляется с участием циклического аденозинмонофосфата, циклический гуанозинмонофосфат, напротив, препятствует развитию описанного эффекта. По мнению авторов, модификация одних синаптических входов, в данном случае холинергических, под влиянием воздействий на другие синаптические входы, в данном случае на дофаминергические или вообще катехоламинергические, может лежать в основе долговременной памяти, обеспечивая стабильное «сценление следов» внешних воздействий. Близкую точку зрения развивает Хуттунен [Huttunen, 1973], по мнению которого одним из условий превращения потенциального синапса в «действующий» является активация норадренергического входа, обеспечивающая синтез новых белков — рецепторов. Интересную гипотезу о механизмах закрепления информации в ЦНС недавно выдвинули Маттиес с соавторами [Matthies et al., 1978]. В соответствии с этой гипотезой активация специфического афферентного входа вызывает пластические изменения субсинаптической мембраны. В случае, если одновременно с этим (или в течение времени, пока удерживаются изменения субсинаптической мембраны) активируются моноаминергические входы, через которые опосредуются эмоционально-мотивационные влияния, возникшие изменения закрепляются за счет включения системы циклических нуклеотидов и синтеза новых полипептидов или белков. Следует также учитывать важную роль катехоламинергических механизмов мозга в системахощережения и подкрепления [Олде, 1977; German, Bouden, 1974; Wise, 1978; Ketji, 1972]. Конкретизации роли катехоламинергических механизмов мозга в процессах обучения и памяти посвящена известная гипотеза С. Кетти [1972], согласно которой выделяющийся при реализации подкрепления норадреналин пролонгирует активность нейронов, реагировавших на условный стимул, и тем самым облегчает установление связи между структурами сигнального и подкрепляющего раздражителей.

На основании изложенного представляется правомерным и целесообразным исследование роли норадренергических меха-

пизмов мозга в регуляции функционального состояния других нейромедиаторных систем и хемореактивных свойств церебральных нейронов.

В исследованиях нашего сотрудника О. Х. Коштоянца, проводившихся совместно с сотрудницей Института фармакологии и токсикологии Дрезденской медицинской академии М. Эйкель, сопоставлялись реакции нейронов неокортекса и гиппокампа на микроионофоретическое подведение ацетилхолина (АХ), дофамина (ДА) и глутамата (Глу) до и после стимуляции лос. coeruleus — важнейшего звена порадрениргической системы мозга. Опыты проводились на обездвиженных d-тубокурарином крысах. Импульсная активность нейронов регистрировалась экстраклеточно одним из стволцов пятиствольного микроэлектрода. Ток фореза составлял 5—10 нА, длительность подведения веществ составляла 20 с. Раздражение лос. coeruleus осуществлялось биполярными изолированными стальными электродами прямоугольными импульсами тока частотой 12 Гц в течение 10 с. В ходе проведенных исследований установлены два главных факта: 1) стимуляция лос. coeruleus модифицирует реакции нейронов неокортекса и гиппокампа на микроионофоретически подводимые нейромедиаторы; 2) изменения реакций на нейромедиаторы не зависят от характера реакции тестируемого нейрона на стимуляцию лос. coeruleus. Так, во многих случаях можно было наблюдать изменение реакции на нейромедиатор, прямо противоположные реакциям данного нейрона на раздражение лос. coeruleus (рис. 121). Нередко, однако, наблюдалось и совпадение реакций по направленности (рис. 122).

Нередко выраженные изменения реакций на подводимые нейромедиаторы наблюдались у нейронов, импульсная активность которых под влиянием стимуляции лос. coeruleus не изменялась. В сочетании с данными о том, что изменения реакций на подведение нейромедиаторов по направленности не зависели от реакций данного нейрона на стимуляцию лос. coeruleus, этот факт позволяет думать о том, что перестройка хемореактивных свойств мембран нейронов может осуществляться за счет испытываемых ими неимпульсных влияний. Наиболее вероятной формой таких влияний может быть химическая сигнализация.

Значение полученных данных заключается в демонстрации принципиальной возможности изменений хемореактивных свойств нейронов неокортекса и гиппокампа при активации порадрениргической системы мозга. Одна из первоочередных задач, вытекающих из этих данных, — определение длительности удержания возникших перестроек.

Другая линия исследований, направленных на выяснение взаимодействия порадрениргической системы мозга с другими нейромедиаторными системами, в частности с холинергической системой, была связана не с раздражением, а с разрушением лос. coeruleus. Предпосылка этих исследований, проводившихся Н. В. Орловой, состояла в следующем. Известно, что блокада хо-

Линорецпторов с помощью антихолинергических веществ может приводить к развитию амнезий [Кругликов, Долганов, 1972; Ильющенок, 1972]. Если вмешательства в деятельность норадренергических механизмов мозга изменяют функциональное состояние холинергических механизмов, то представляется достаточно вероятным, что такие вмешательства могут в определенной мере сказаться на развитии вызываемых блокадой холинергических амнезий. Как оказалось, введение одного из антихолинергических веществ — скополамина — крысам с разрушенными лос. соeruleus вызывает эффекты, отличные от таковых у интактных животных (рис. 123). Схема эксперимента состоит в следующем. В 1-м опытным сеансе животным в челюстной камере предъявляется 50 сочетаний света и электрокожных раздражений (ЭКР) и регистрируется количество возникающих при этом условных реакций избегания.

Через неделю проводится 2-й опытный сеанс, также состоящий из 50 сочетаний, и вновь регистрируется количество избеганий. У интактных животных количество условных реакций избегания во 2-м опытным сеансе, как правило, намного превосходит их количество в 1-м опытным сеансе. Введение интактным животным 0,5 мг/кг скополамина перед 1-м опытным сеансом приводит к увеличению количества избеганий в этом сеансе и не предотвращает прироста количества избеганий во 2-м опытным сеансе. Разрушение лос. соeruleus не изменяет количества реакций избегания в 1-м опытным сеансе и не препятствует их существенному приросту во 2-м опытным сеансе. Однако введение животным с разрушенными лос. соeruleus 0,5 мг/кг скополамина не сопровождается увеличением количества условных реакций избегания в 1-м опытным сеансе и полностью предотвращает их прирост во 2-м опытным сеансе, приводя, таким образом, к развитию полной амнезии. Изменения количества условных реакций избегания не носили столь закономерного характера.

Для оценки этого факта необходимо учитывать, что суммарное количество избеганий во 2-м опытным сеансе складывается из 3 компонентов: 1) избеганий, представляющих собой воспроизведение ранее выработанных и сохранившихся временных связей, 2) избеганий, представляющих собой результат упрочения условного рефлекса в ходе 2-го опытного сеанса и, наконец, 3) избеганий, возникающих за счет эффекта «самоусиления» временной связи. Как полагает У. Дойч [1971], в основе этого эффекта лежит постепенно развивающееся повышение холинчувствительности мембран соответствующих церебральных нейронов. Введение 0,5 мг/кг скополамина животным с разрушенными лос. соeruleus, очевидно, подавляет закрепление (и сохранение) временной связи и устраняет эффект ее самоусиления. Вследствие этого количество избеганий у подопытных животных во 2-м опытным сеансе оказывается таким же, как и в 1-м опытным сеансе, т. е. выработка условных рефлексов избегания у этих животных во 2-м опытным сеансе по существу протекает заново. Можно думать, что разру-

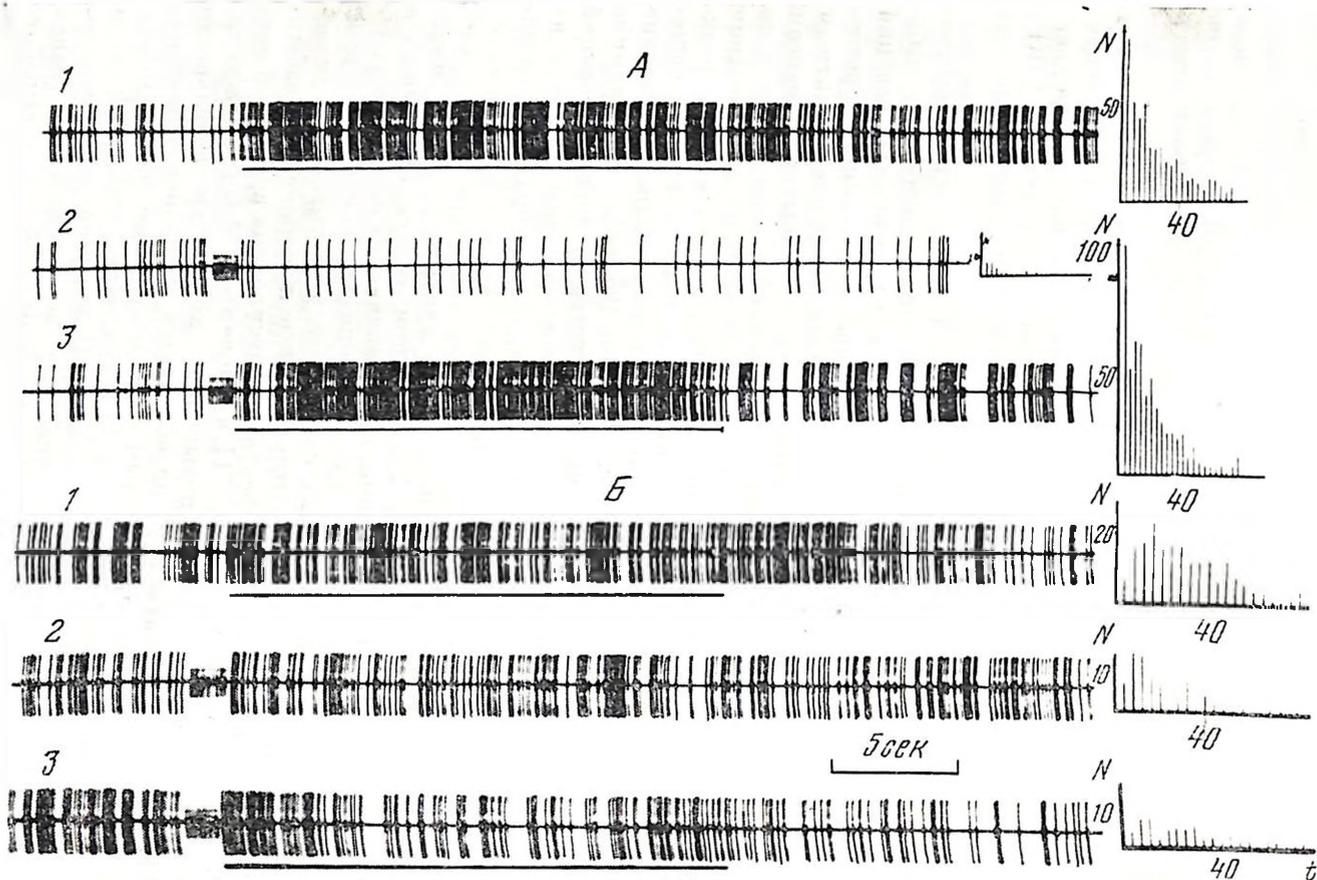
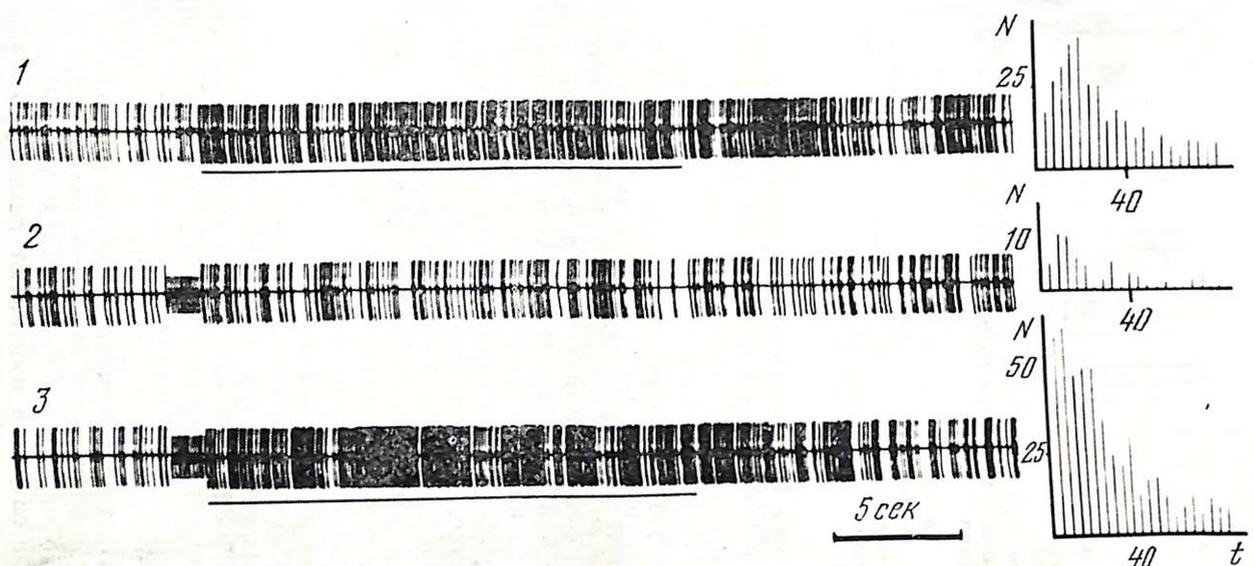


Рис. 121. Изменения реакций нейронов дорсального гиппокампа на микроионофоретическое подведение ацетилхолина (А) и дофамина (Б) после стимуляции *loc. coeruleus*

1 — реакции нейрона на подведение нейромедиатора до стимуляции *loc. coeruleus*; 2 — последствие стимуляции *loc. coeruleus*; 3 — реакции на подведение нейромедиатора после стимуляции *loc. coeruleus*; слева — нейрограммы, сплошная линия — отметка ионофореза; справа — гистограммы межимпульсных интервалов

Рис. 122. Усиление реакции нейрона на микроионофоретическое подведение ацетилхолина, активировавшегося при стимуляции *loc. coeruleus*

Обозначения те же, что на рис. 121



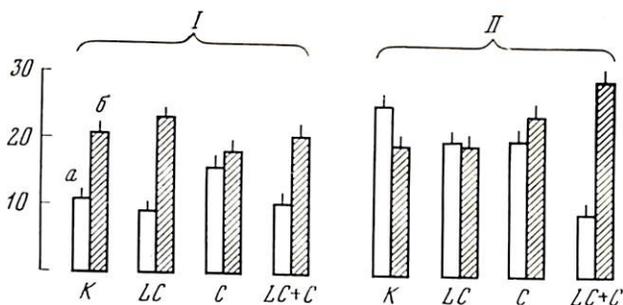


Рис. 123. Выработка и сохранение условных рефлексов двустороннего избегания у крыс при разрушениях лос. coeruleus и введении 0,5 мг/кг скополамина

I — 1-й опытный сеанс; II — 2-й опытный сеанс; K — контроль; LC — разрушение лос. coeruleus; C — введение 0,5 мг/кг скополамина; LC+C — введение 0,5 мг/кг скополамина животным с разрушенными лос. coeruleus; б — условные реакции избегания; а — условные реакции избегания

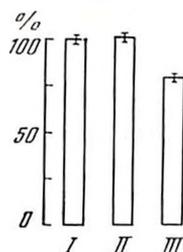
шение лос. coeruleus, сопровождающееся снижением содержания норадреналина в неокортексе, гиппокампе и других церебральных структурах, изменяет функциональное состояние холинергических механизмов мозга. Известно, что активность холинацетилазы регулируется норадреналином [Ho et al., 1971; Singer et al., 1971]. При разрушениях лос. coeruleus активность этого фермента, по-видимому, снижается, что, естественно, влечет за собой снижение содержания ацетилхолина и ослабление холинергической синаптической передачи. В этих условиях блокада холинорецепторов при введении 0,5 мг/кг скополамина оказывается полной — предотвращается фиксация временной связи и ее последующее самоусиление. Для интактных животных эта доза скополамина недостаточна для полной блокады рецепторов и выделяющийся при исходной выработке условных рефлексов ацетилхолин, несмотря на частичную блокаду холинорецепторов, запускает и процесс консолидации временной связи, и процесс ее последующего самоусиления за счет повышения холиночувствительности мембран церебральных нейронов. Интересно, что усиление холинергической передачи путем ингибирования ацетилхолинэстеразы устраняет отрицательное влияние на условные рефлексы снижения содержания норадреналина в мозге [Мартынов, 1978]. Результаты проведенных исследований, свидетельствуя о том, что вмешательства в деятельность норадренергических механизмов мозга могут изменять хемореактивные свойства мембран церебральных нейронов и в то же время вопрос о том, насколько описанные экспериментальные ситуации имитируют реальные ситуации, складывающиеся в мозге при обучении. Ответ на этот вопрос, очевидно, сводится к выяснению того, изменяется ли при выработке условных рефлексов функциональное состояние норадренергических механизмов мозга. Имеющиеся по этому поводу нейрохимические данные все-

ма малочисленны (Lewy, Seiden, 1972), что делает необходимым проведение дополнительных исследований.

Одна из предпосылок подобного рода исследований состоит в том, что вызываемые обучением изменения функционального состояния норадренергической системы могут выражаться, в частности, в изменениях скорости обратного захвата выделившегося медиатора. Исходя из этого, нашим сотрудником А. С. Базяном совместно с Р. Н. Глебовым исследовался высокоспецифический захват

Рис. 124. Захват C^{14} -норадреналина синапсосомами головного мозга крыс

- I — интактные животные (пассивный контроль);
 II — активный контроль;
 III — выработка оборонительного условного рефлекса



C^{14} норадреналина синапсосомами, выделенными из мозга обученных животных. Проведенный ими эксперимент состоял в следующем. У крыс в челночной камере вырабатывались условные рефлексы двустороннего избегания на свет. В качестве «активного» контроля использовались животные, получавшие точно такое же количество несочетанных световых и электрокожных раздражений, как и соответствующие подопытные крысы, «пассивным» контролем служили интактные животные. Животных декапитировали сразу после опыта, извлеченный головной мозг (без мозжечка) помещали в жидкий азот. После оттаивания проводили выделение фракции синапсосом по методике [Hajos, 1975]; выделенные синапсосомы инкубировали в среде, содержащей C^{14} -норадреналин (НА). Как оказалось, синапсосомы, выделенные из мозга обученных животных, захватывают примерно на 20% меньше C^{14} -НА, чем синапсосомы из мозга «пассивного» и «активного» контроля (рис. 124). Описанный эффект обнаруживается лишь при определенных условиях, а именно при концентрации C^{14} -НА в инкубационной среде $7 \cdot 10^{-6}$ М и концентрации синапсосом по белку 250 мкг/мл, и не обнаруживается при более высоких концентрациях C^{14} -НА и синапсосом. Оценивая эти данные, следует подчеркнуть два важных момента. Первый из них состоит в том, что изменения захвата C^{14} -НА наблюдаются только при сочетанных воздействиях раздражителей, т. е. только при выработке условного рефлекса. Второй заключается в том, что выработка условного рефлекса приводит к столь стабильным прижизненным изменениям хемотропных свойств, что эти изменения сохраняются и после выделения нервных окончаний из мозга.

Далее А. С. Базяном обнаружил, что под влиянием выработки оборонительного условного рефлекса возрастает способность нервных окончаний к стимулируемому выбросу НА при неизменном его спонтанном высвобождении.

Факты изменения способности нервных окончаний к выбросу и захвату Ca^{2+} НА под влиянием выработки условного рефлекса являются весьма демонстративным свидетельством изменений функционального состояния норадренергических механизмов мозга при обучении.

Результаты проведенных исследований в сочетании с данными литературы дают основания полагать, что в реализации подкрепления существенная роль принадлежит изменениям хемореактивных свойств нейронов различных церебральных структур. Возникнув на этапе выработки временной связи, под влиянием подкрепляющих воздействий, эти изменения далее удерживаются в течение длительного времени, составляя основу сохранения временных связей в долговременной памяти.

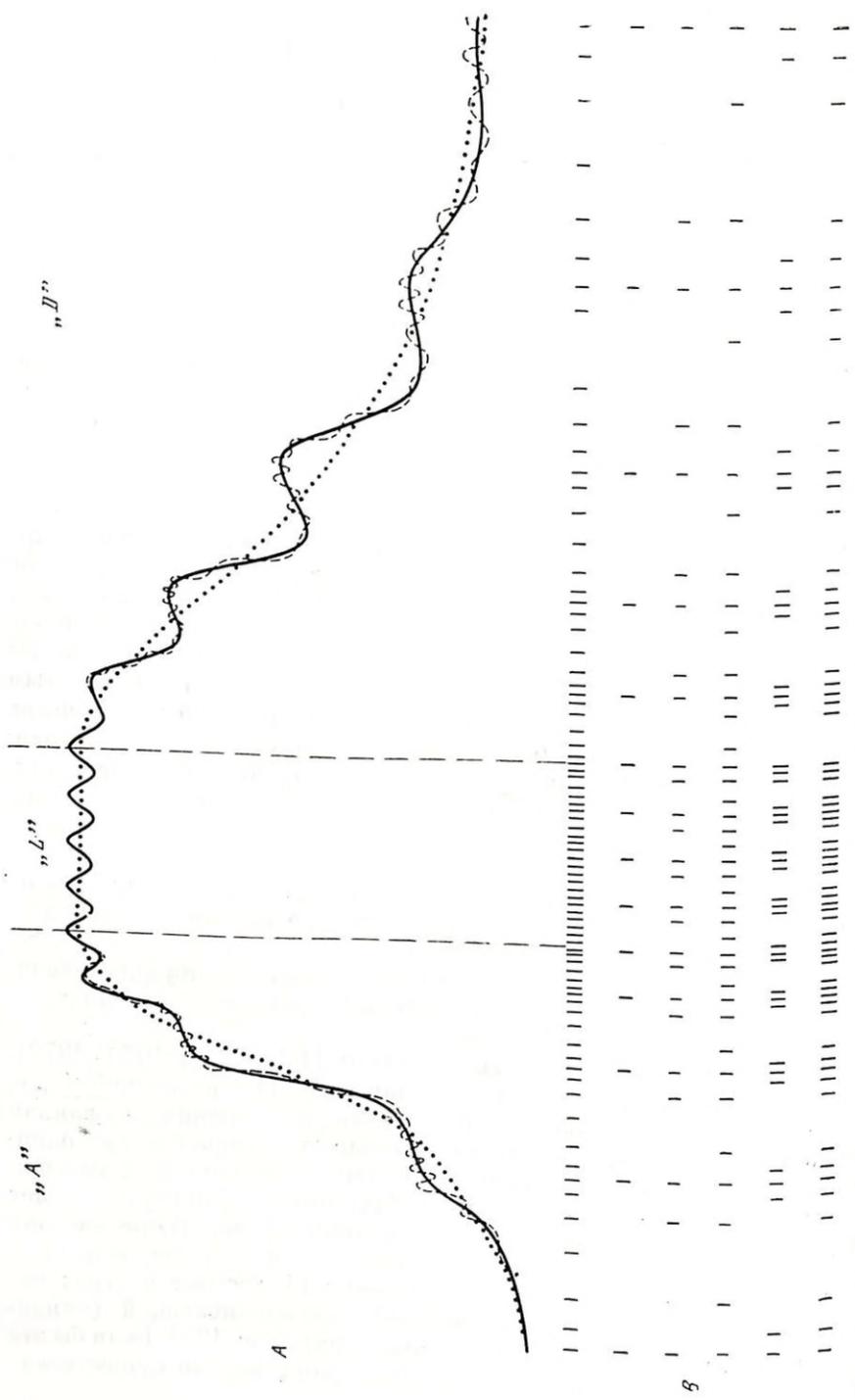
МОТИВАЦИОННО- ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

СОН КАК АКТИВАЦИОННЫЙ И ИНСТИНКТИВНЫЙ ПРОЦЕСС

По мнению Г. Морuzzi [Moruzzi, 1969], необходимым условием для наступления физиологического сна является ретикулярная дезактивация до определенного критического уровня, после чего активируется специфический инстинктивный процесс в этологическом понимании. Необходимо подчеркнуть две характеристики этого понятия: 1) низкий уровень «arousal», который является предшествующим и мотивационным условием. Г. Морuzzi не касается вопроса, что способствует или управляет ретикулярной дезактивацией. Если бы мы вместе с Клейтманом [Kleitman, 1939] предполагали, что это — редукция афферентных импульсов от сомато-, висцеро- и проприорецепторов, то проблему сдвинули бы только в другую область, и сон в этом случае был бы пассивным процессом. Гомеостатический или церебростатический характер сна как вероятный исход не был еще до сих пор с точностью доказан; 2) интересно, что при таком понимании сна активный процесс внутреннего торможения не играет никакой роли, понятие дезактивации (т. е. унифакториальное объяснение) считается достаточным.

Цель этой работы — показать, до какой степени наши результаты об активационной динамике в течение различных программ поведения сочетаются с интегрированной активационной и инстинктивной гипотезой сна, как ее представлял Г. Морuzzi, и является ли необходимым, с точки зрения этологического подхода, внутреннее торможение Павлова.

В предыдущих работах мы показали [Lát, 1973, 1976, 1970], что всегда, когда происходит целенаправленное поведение (т. е. когда реализуется врожденная и обучением модифицированная программа), в ЦНС происходит активация, которая имеет однотипный динамический паттерн. Так как в последующих рассуждениях и выводах именно эта динамическая структура играет главную роль, считаем необходимым описать ее. Теоретическая кривая активации (arousal), построенная из гишлокампальной ЭЭГ активности или из данных о поведении, состоит из трех частей: активационной (ускоряющейся), поддерживающей (линейной) и дезактивационной (замедляющейся) (рис. 125). Если бы эта кривая была гладкой и если бы между тремя фазами существова-



ли фиксированные отношения, тогда можно было бы думать об унифакториальном объяснении в рамках одной возбуждающей димензии. Восходящий, поддерживающий и нисходящий тренды совмещаются с экспоненциально ускоряющимися, линейными или экспоненциально замедляющимися эндогенными колебаниями. Здесь, наверно, как и в физике, наличие колебаний можно объяснить взаимодействием двух разнонаправленных сил, т. е. считать, что подъем возбуждения в восходящей фазе от самого начала находится под контролем тормозного процесса и точно таким же образом эти два процесса взаимодействуют друг с другом в нисходящей, дезактивационной фазе (бифакториальный подход) [Lát, 1966]. В таком случае весь активационный процесс может проявиться в двух формах: континуальной и дисконтинуальной. Если переменная, посредством которой мы измеряем активацию, имеет континуальный характер, то получаем кривую *A* (рис. 125), если она повторяется во времени дискретно, тогда повышение активации проявляется экспоненциальным сокращением интервалов, а понижение — экспоненциальным удлинением интервалов (см. рис. 125, *B*). Более подробный анализ колебаний показал, что первичные колебания осложняются вторичными. В благоприятных условиях можно увидеть также третичные и четвертичные колебания, как будет показано ниже. В дисконтинуальной форме это многократное наложение проявляется в виде реакций в комплексах, которые на первый взгляд кажутся случайными, но которые имеют закономерную структуру.

Отдельные фазы активационного процесса не протекают автоматически с четкой взаимосвязью, в ряде случаев они являются независимо управляемыми. Активационная фаза может быть быстрой, дезактивационная — медленной и наоборот. Линейная фаза может или отсутствовать, или варьировать по длительности, причем эти колебания могут иметь либо большую, либо малую амплитуду. Корреляция этих типов активации с целенаправленным поведением привела к заключению о том, что различную форму можно понять: 1) из эволюционного разделения поведения на апетитивную (поисковую) и консуматорную части, 2) из акту-

Рис. 125. Теоретическое течение активационного и дезактивационного процессов

A — активационная динамика в континуальной форме; *B* — в дисконтинуальной форме; «*A*» — активационная, «*L*» — линейная и «*D*» — дезактивационная фазы; схема представляет результат совместного анализа, не выражает его конечную форму; подробности см. в тексте; в части *B* первый ряд обозначает общее число вторичных колебаний (эмпирически не наблюдалось более чем 6 вторичных и третичных колебаний); по причинам, которые пока еще неизвестны, система может поступать только по первичным колебаниям (второй ряд) или 2, 3, 4, 5-му вторичным колебаниям; часто наблюдается 3 вторичных колебания; константы замедления и ускорения вторичных колебаний идентичны между собой, и больше того, они идентичны константе первичных колебаний в рамках данной фазы

альных условий внешней ситуации и 3) из интенсивности специфического мотивационного состояния. Активационная фаза ассоциируется с апетитивным поведением, а дезактивационная — с консуматорным актом. В зависимости от конкретной ситуации линейная фаза может либо отсутствовать, либо длиться до тех пор, пока не достигнута цель. Тогда, когда цель недостижима, ЦНС не может постоянно оставаться в состоянии активации, наступает угашение, которое проявляется удлинением дезактивационной фазы. Итак, быстрая дезактивация ассоциируется с консуматорным актом, а медленная — с угашением. В тех случаях, когда активационный стимул бывает внезапным и стрессовым (испуг), активационная фаза становится очень короткой и педифференцированной, линейная фаза характеризуется большими колебаниями. Мы приведем хотя бы один конкретный пример (рис. 126). С правой стороны показана усредненная гиппокампальная активность перед спонтанным умыванием головы и в течение него, а с левой стороны сверху вниз изображены секундные отрезки интеграции интенсивности полного действия сигнала в полосах пропускания от 9 до 5 циклов в 1 с. Активационная кривая не содержит линейной фазы, потому что цель легко достижима. При помощи синхронизации ЭЭГ интегратора с киноплёнкой мы могли показать, что апетитивная фаза начинается еще в момент полного покоя, в конце восходящей кривой переходит крыса в позицию умывания, а в момент поднятия лапы, т. е. когда начинает умывание, наступает крутой спуск. Вероятно, что этот момент представляет собой момент подкрепления. Необходимо подчеркнуть, что кривая как будто срезана, что и свидетельствует о воздействии активного фактора. В основных частях эта картина соответствует предположению Г. Моруцци [Moruzzi, 1969], который писал: «It is likely that the level of activation raises during the appetitive phase and declines after the consummatory action is over». Разница состоит в том, что дезактивация начинается не после окончания, а в самом начале консуматорного акта.

Если считать сонливость как апетитивную фазу, то возникают определенные трудности в объяснении фонов. Во время сонливости активация не поднимается, а наоборот, понижается, и понижение происходит еще до появления сонливости. Это противоречие исчезает, если мы откажемся от одномерного измерения. На рис. 127 показана динамика гиппокампальной активности крысы в течение одночасового помещения ее в новую обстановку. Так как конечная цель (возвращение в клетку) недостижима, то появляется угасательный тип дезактивации с замедляющимися колебаниями. В спокойном состоянии в таламусе и в сенсомоторной области коры в это время возникают короткие эпизоды синхронизации, спонтанная веретенообразная активность (СВА), причем эти эпизоды образуют комплексы с экспоненциально сокращающимися интервалами между ними. В этом случае речь идет о дисконтинуальной форме ускоряющихся колебаний. Рассмотрим детально структуру СВА. На рис. 128 показаны два эпизода

Рис. 126. Гиппокампальная ЭЭГ активность во время умывания головы у крысы

Абсцисса — время в секундах, нулем обозначено начало умывания; ордината — число импульсов в секунду; сверху вниз: интеграция общей амплитуды (А) и интеграции в полосах пропускания 9, 8, 7, 6, 5 ц/с; правый нижний кривая представляет сумму интеграции в полосах 9—5 ц/с; на рисунке изображены усредненные величины 9 реакций у одной и той же крысы; из киноплёнки были выбраны все спонтанные реакции умывания, которые выполняют два условия: 1) активность должна длиться по крайней мере 15 с, 2) умыванию должно предшествовать состояние покоя

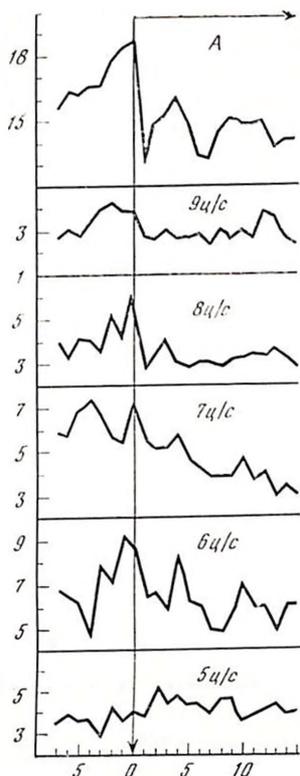
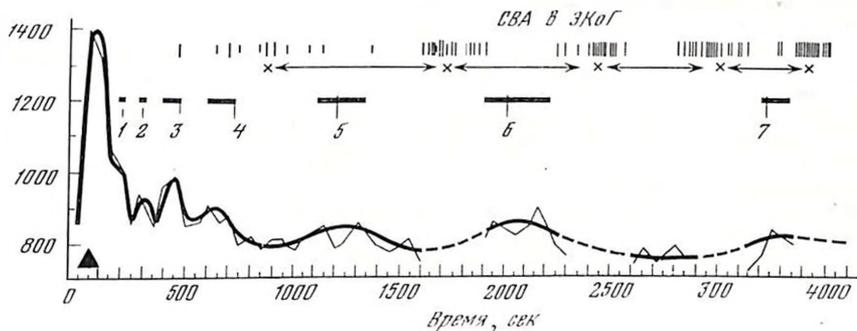
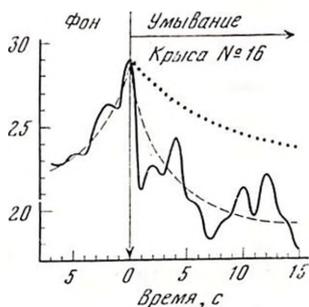


Рис. 127. Гиппокампальная и кортикальная ЭЭГ активность в течение одночасового помещения крысы № 7 в новую обстановку (камера 55×40×60 см)

Биполярные электроды имплантированы в дорсальный гиппокамп и корковые электроды (винты) — в затылочную область коры; абсцисса — время в секундах, ордината — число импульсов в 50-секундных интервалах (амплитудная интеграция гиппокампального отведения); над гиппокампальной кривой вертикальными черточками обозначено появление спонтанной веретенообразной активности (СВА) в ЭКОГ; горизонтальные линии (1—7) обозначают время эмпирического появления вершин колебаний, а вертикальные — теоретические вершины, исчисленные на основе предположения об экспоненциальном удлинении отдельных волн; крестами обозначены соответствующие вычисленные вершины для СВА



СВА, взятых из 6 субэпизодов. Из рисунка видно, что первый член дает картину полной активации, включая в себя суперпозицию ускоряющихся и замедляющихся колебаний. На этом наиболее низком уровне изредка удается рассмотреть всю активационную динамику, в большинстве случаев она осложняется шумом. Эта двухсекундная активация (5, 1, 1, 1) является частью вышележащего активационного комплекса (5, 1, 1), который имеет

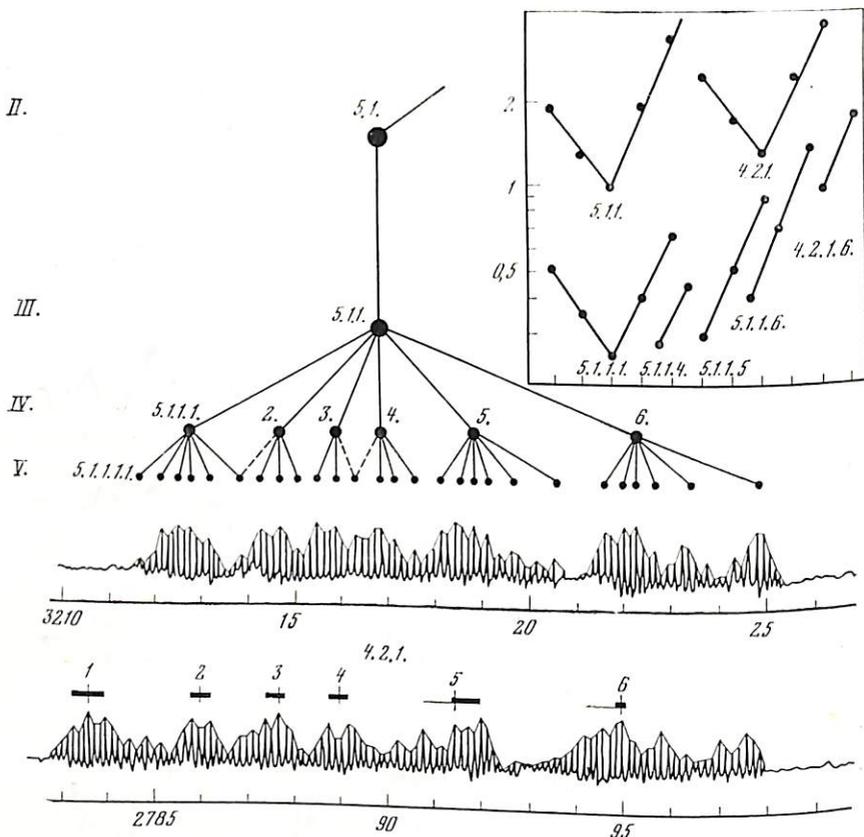


Рис. 128. Функциональная микроструктура двух эпизодов спонтанной вертенообразной активности

Абсцисса — время в секундах и корковая запись эпизода 5,1 и 4,2, выбранных из комплекса эпизодов, которые изображены на рис. 129; запись проведена при минимальном усилении для того, чтобы количественно зарегистрировать все изменения амплитуд; для отчетливости амплитудные пики обведены огибающей кривой; иерархическая надстройка представляет результат интервального анализа между отдельными пиками (изображена пунктиром); колебания пятого порядка видны только у крайних членов эпизода, при постепенном сгущении (член 3 и 4) происходит сливание; полулогарифмический график в верхнем правом углу (ось Y — длина интервалов) — видно, что все ускоряющиеся константы (наклона прямой) почти идентичны, точно так же как и замедляющиеся константы, причем независимо от иерархического уровня; структура эпизодов 4,2 и 5,1, практически идентичная, включая эпизоды с 2 или 3 членами

идентичную структуру (3 сокращающихся и 2 удлиняющихся интервала) и длится в течение 14 с. Этот комплекс в свою очередь входит в состав еще более высокого активационного комплекса (5, 1), который уже содержит и линейную фазу, и образует еще один комплекс, длящийся 288 с (рис. 129). И наконец, комплекс на первичном уровне состоит из 5 комплексов и длится 3440 с. На нижнем графике (см. рис. 129) показана приблизительная оценка континуальной формы первичных и вторичных колебаний. Стрелками обозначено зевание, которое никогда не появляется во время СВА, а только после окончания комплексов более высокого порядка.

На рис. 130 приведены СВА вместе с теоретическими вершинами первичных колебаний и возникновение медленного сна у крыс с низким, средним и высоким уровнем возбудимости. Четкие и массивные СВА появляются у животных маловозбудимых, что соответствует нашим прежним наблюдениям [Lát, Irmis, 1970].

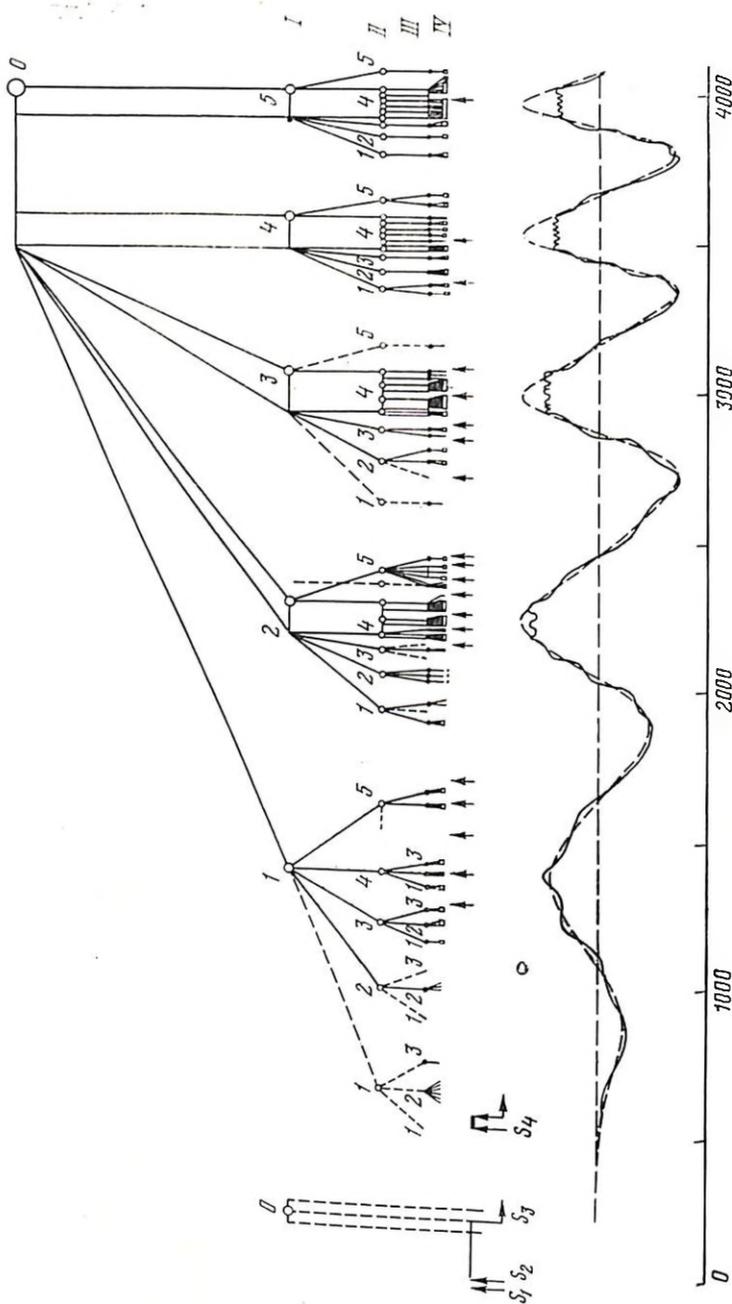
Как вытекает из вышеприведенных и новейших наблюдений [Yamamoto, Lát, 1978], после того как достигнута вершина активационной фазы, появляется медленный сон. Более подробный анализ динамики медленного и быстрого сна пока не сделан. Когда при помощи интервального анализа мы попытались анализировать кривые из материалов разных авторов [Sinha et al., 1972; Smith, Karacan, 1971; Вейн, 1974], то пришли к заключению: медленный сон имеет дезактивационный, замедляющий характер, т. е. интервалы между колебаниями экспоненциально удлиняются, а у быстрого сна, наоборот, они экспоненциально сокращаются. Автоматическая система регистрации дельта-волн в отдельных стадиях сна [Smith, Karacan, 1971] дает классические дезактивационные колебания.

В итоге можно сказать, что найденный нами одинаковый активационный паттерн с ускоряющимися и линейными колебаниями в течение сонливости и апетитивной фазы при различных целенаправленных актах, с одной стороны, и одинаковый дезактивационный паттерн с замедляющимися колебаниями в течение медленного сна и консуматорных актов — с другой, поддерживают рабочую гипотезу Хольцапфел [Holzapfel, 1940], Тинбергена [Tinbergen, 1955] и Г. Морuzzi [Moruzzi, 1969] о сонливости как об апетитивной фазе и о сне как о консуматорном акте. Но синхронизация и одинаковые активационные паттерны «бодрствующих» программ во сне протекают в различных структурах, а именно в гиппокампальной и таламо-кортикальной системах, причем первая связана с поведенческой активацией, а вторая — с поведенческой инактивацией. Поэтому если бы мы не знали термин «торможение», то должны были бы его ввести и приписать ему активный характер в той же мере, что и возбуждению, как это уже давно сделали И. М. Сеченов, И. П. Павлов и др. Иными словами, этологическое понимание сна как инстинкта не только не исключает понимание сна И. П. Павловым как тормозного процесса, но и предполагает это торможение. Во всех случаях, где Павлов предполагал вмеша-

Рис. 129. Макроструктура спонтанной веретенообразной активности

Абсцисса — время в секундах, квадратами обозначены отдельные эпизоды СВА и точками — их зачаточные формы, стрелками обозначено зевание; S_1 — внимание крысы из домашней клетки; S_2 — S_3 — время присоединения животного к регистрирующему кабелю и помещение его в малую «клетку окисания» (для стабилизации ЭЭГ записи); S_4 — выход в экспериментальную камеру; пунктирные вертикальные линии над S_2 обозначают экстраполяцию первичных и вторичных интервалов к нулевой точке; несмотря на некоторые неточности и неуверенности, обозначенные в иерархи-

ческой структуре штриховкой, основная структура и подлежащие структуры (особенно 4 и 5) удивительно похожи друг на друга, что свидетельствует о длительном управлении появлением СВА; на нижнем графике изображена приближительная оценка континуальной формы первичных и вторичных колебаний

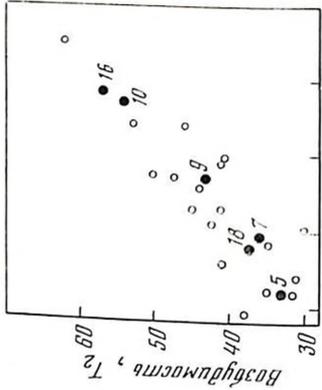
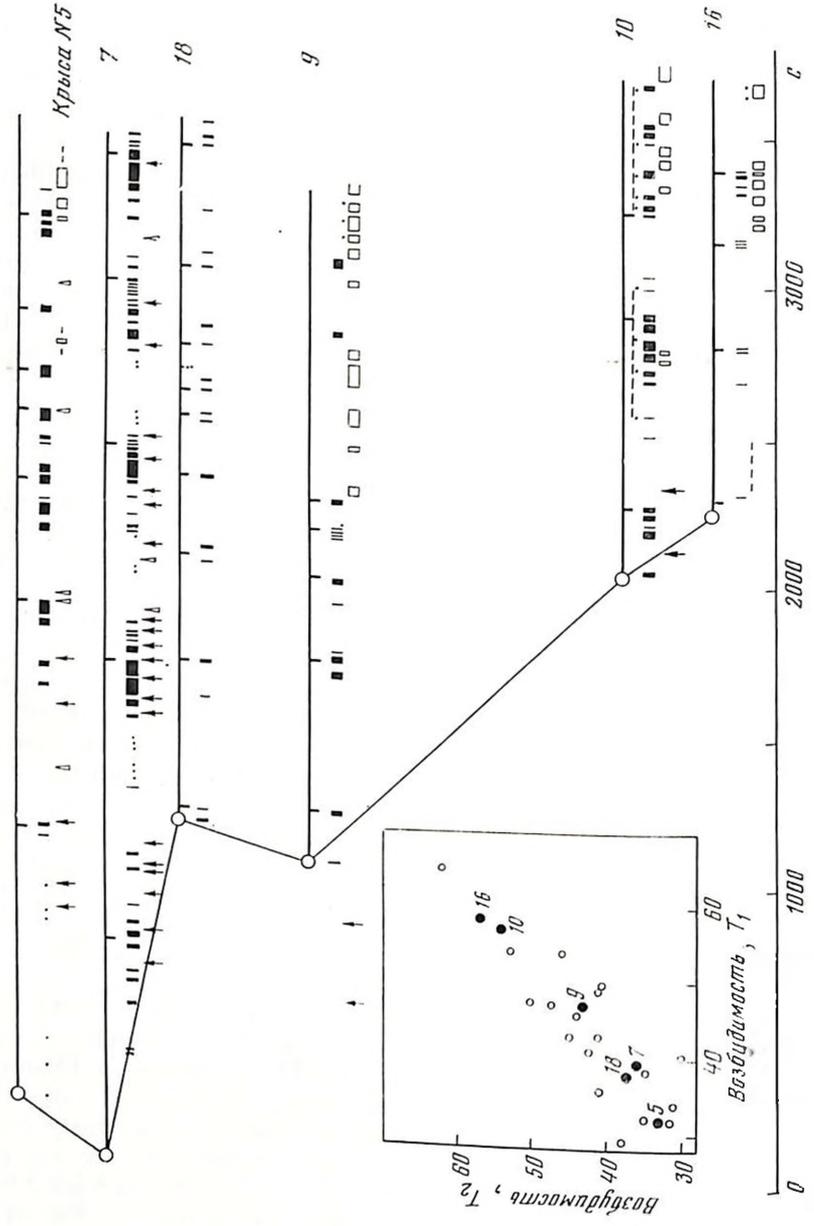


тельство внутреннего торможения, наблюдают таламо-кортикальную синхронизацию [Kogan, 1960; Rojlbac, 1960; Klinberg, Pickenhain, 1969]. Что касается кортикальной синхронизации, то она появляется во время кратковременной консуматорной реакции, как, например, питье молока и умывание у кошек [Roth et al., 1967]. Описанная авторами «post-reinforcement synchronization» по существу является описанием консуматорной ситуации. Понятие «anti-drive» Ю. Конорского [Konorski, 1967] также указывает на недостаточность однозначного подхода, факты вынуждают искать к «драйву» дополнительные объяснения. Классический термин обнаруживает слабые стороны, и для «драйва» складывается такая судьба, как и у исторически перегруженного термина «эмоция». С этой точки зрения, и понятие «активация» должно употребляться не только в отношении возбуждающего процесса, а всегда применительно к соответствующей исследуемой системе. При таком понимании понятие «тормозный эрауэл» не звучало бы как противопоставление активации.

Равнозначность возбуждающего и тормозного процессов по результатам анализа активационной динамики приводит к дальнейшим теоретическим последствиям. Если мы, так же как и Мак Фарланд [McFarland, 1974] и Лоренц [Lorenz, 1953], определим мотивационное состояние как количественное накопление и накопленне возбуждающих процессов, то мы должны будем допустить, что таким же образом и торможение проявляется в виде накопления. Во время сильной континуальной или периодически повторяющейся акустической стимуляции наши животные засыпали значительно раньше, как показали И. П. Павлов и недавно Г. Болин [Bohlin, 1972], и при этом активационная динамика в таламо-кортикальной системе была более выразительной. Поэтому аналогично мотивационному (возбуждающему) потенциалу необходимо ввести понятие тормозного потенциала, который также представляет собой мотивационное состояние, но отрицательного характера. Изменение тормозного состояния в возбужденное и наоборот, по И. П. Павлову, представляет перенапряжение возбуждения и торможения. Если использовать изложенные соображения в патологии, то циклофрению можно понять, исходя из равноценности обоих процессов.

Какие последствия вытекают из сказанного для концепции «level of activation», «general drive». По мнению Д. Линдсли [Lindsley, 1954], Шлосберга [Schlosberg, 1954], Г. Морuzzi [Moruzzi, 1969] и Е. Н. Соколова и соавторов [1975], можно все поведение разместить вдоль континуума от низкого эрауэл к высокому в следующем порядке: кома, сон, сонливость, пищевое поведение, сексуальное, агрессивное и оборонительное поведение. В этой схеме имеется определенная опасность смещения причинно-следственных отношений. Прежде всего эти уровни активации как мотивационные факторы не были эмпирически проверены, и сам Г. Морuzzi под влиянием Р. Хайнда [Hinde, 1970] к ним относится двойственно. Между интенсивностью эрауэл непосредственно пря-

Крыса №5



мо измеряемого например степенью кортикальной десинхронизации или гиппокампальной θ -активностью и интенсивностью агрессивного, оборонительного, сексуального и других видов поведения существуют тесные корреляционные отношения, но они являются следствием определенной интенсивности специфического мотивационного состояния и специфической внешней ситуации.

На последнем графике (рис. 131) изображено распределение во времени бодрствования с четкой двигательной активностью, сонливости и сна в течение 24 ч регистрации ЭЭГ активности (опыты проведены совместно с д-ром Ямамото). Мы обнаружили, что это распределение опять происходит соответственно теоретической активационной кривой с ускоряющимися, линейными и замедляющимися колебаниями. Об этом свидетельствуют и кривые круглосуточной активности, проводимые П. Коуэном и С. Барнетом [Cowan, Barnett, 1975] и П. Рудным с соавторами [Ruedin et al., 1978], которые были получены для другой цели. В данном случае нельзя говорить об активационном континууме. Сонливость и сон являются частью более высокого комплекса, который мы относим к инстинкту или программе бодрствования и сна, где ретикулярная формация является управляющим центром. Вершина этой активации не является избирательно сохраняемой для специфических программ агрессии и обороны. Все специфические программы могут протекать с любой интенсивностью на любой части активационных волн в зависимости от внешнего раздражителя, но часть их является неспецифической (всеобщей) фазой вышележащего активационного процесса. Поэтому, как мне кажется, схема активационного континуума и уровней активации (особенно в бодрствующем состоянии) в понимании Д. Линдсли и Г. Моруцци является проблематичной, и по этой причине «general drive» не может быть главным мотивационным источником, как предполагали К. Халл [Hull, 1943] и Д. Броун [Brown, 1961].

Применение понятия «эраузл» в одних случаях как приводящей переменной, а в других — как зависимой переменной приводит часто к недоразумениям.

Рис. 130. Спонтанная веретенообразная кортикальная активность крыс с различным уровнем возбудимости

На 25 крысах была стандартным методом определена интенсивность спонтанной исследовательской активности и проверена устойчивость интериндивидуальных различий по возбудимости; корреляционная диаграмма в левом нижнем углу обозначает отношение между интенсивностью активности в первом (T_1) во втором (T_2) опытном времени; черными кружочками с соответствующими номерами обозначены 6 крыс, выбранных в опыте с ЭЭГ таким образом, чтобы группа содержала животных из всего континуума возбудимости; прямоугольнички изображают появление *СВА* и вертикальные черточки показывают теоретические вершины первичных колебаний; стрелками обозначено зевание, треугольничками — потягивание и белыми прямоугольничками — появление и длительность медленного сна; из графика следует, что у животных мало возбудимых, *СВА* возникает раньше, появляется в большом количестве и она более отчетливая; чем животное более возбудимое (сверху вниз), тем меньше *СВА*; у крысы № 16 *СВА* мало отчетливая

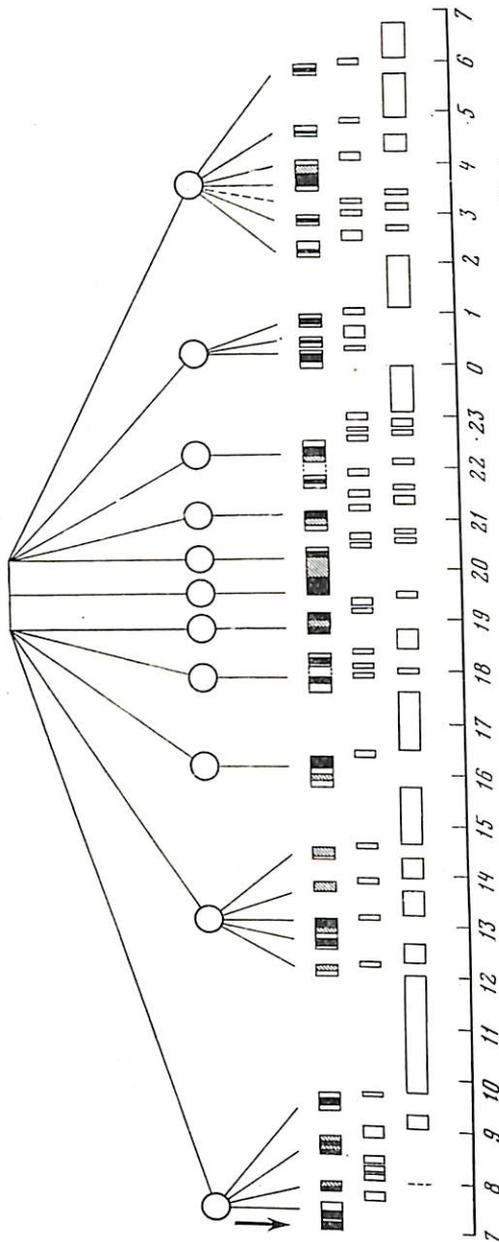


Рис. 131. Круглосуточное появление состояния бодрствования, сонливости и сна у крысы № 1

За 3 дня до ЭЭГ регистрации крыса находилась в экспериментальной камере в естественных условиях дневного и ночного режима; на четвертый день в 7 ч произведена запись ЭЭГ; ЭЭГ запись разрешена отдифференцировать состояние бодрствования (верхний ряд), сонливость (СВА — средний ряд) и медленный сон (нижний ряд); отчетливая двигательная активность (черные квадратики в верхнем ряду) определялась по двигательным артефактам в кортикальном отведении; сон и остальные состояния на самом деле были еще более раздроблены для наглядности, сон с перерывами короче чем 5 мин. соединился в один ком-лекс; кружками обозначены вершины первичных колебаний, полученных методом интервального анализа, так же как и на рис. 125, состояние бодрствования, которое решающим образом определяет разложение состояний сонливости и сна, проявляет отчетливую активационную динамику с уско-ряющейся, линейной и замедляющейся фазами (включая вторичные колебания); константы ускорения и замедления практически идентичны

ОПЕРАТИВНОЕ ОБУСЛОВЛИВАНИЕ ИМПУЛЬСНОЙ И МЕДЛЕННОВОЛНОВОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА КАК ОПЕРАЦИОННЫЙ ПРИНЦИП СИСТЕМНОЙ ИНТЕГРАЦИИ В ПРОЦЕССАХ ОБУЧЕНИЯ

Традиционное исследование нейрофизиологических коррелятов поведения отличается высокой вариабельностью результатов и оценок вследствие как эмпирического и нестрогого выбора формы обучаемых реакций, электрофизиологических показателей обучения, так и присущей живым системам огромной индивидуальной изменчивости и многообразия форм изменений отдельных элементов и параметров. В последнее время все более эффективно применяется организация эксперимента с созданием искусственных обратных связей (биоуправляемый эксперимент, программированное биоуправление) для выделения стойких показателей процессов обучения и направленного регулирования функций организма [Ливанов и др., 1966; Миллер, 1977; Трубачев и др., 1973].

Биологическая обратная связь означает передачу субъекту или исследуемой системе непосредственной информации относительно протекания ее собственных физиологических процессов, например сердечной деятельности, биоэлектрической активности мозга и т. д. Информация передается с помощью определенного сигнала (звукового, светового, болевого воздействия). Обучение в такой замкнутой биотехнической системе состоит в использовании информации для произвольной регуляции или управления тем специфическим процессом или ответом, который подается по обратной связи [Симонов, Темников, 1965; Beatty, Legewie, 1977; Трубачев, Маркман, 1978].

В эксперименте с искусственной обратной связью вместо обычной последовательности нанесения стимула и регистрации реакций организация воздействий определяется состоянием самой изучаемой системы и использованием априорного алгоритма ее деятельности [Mulholland, 1968; Василевский, Трубачев, 1977]. Такой подход значительно уменьшает изменчивость тех или иных показателей центральной нервной системы при определенной деятельности организма, позволяет провести строго формальное и системное изучение параметров биоэлектрической активности.

В основе применения методов программированного биоуправления лежит представление как об общих чертах, так и о специфических особенностях деятельности функциональных систем организма, которым свойственна не только отраженная, но и внутренняя активность [Анохин, 1974; Buchwald et al., 1973; Василевский, Трубачев, 1977; Verzeano, 1977]. Использование эксперимента с искусственной обратной связью в изучении интегративных механизмов мозга и управлении деятельностью организма базируется на современных теоретических принципах и новейших открытиях нейрофизиологии и нейрокибернетики [Асратян, 1970; Ливанов,

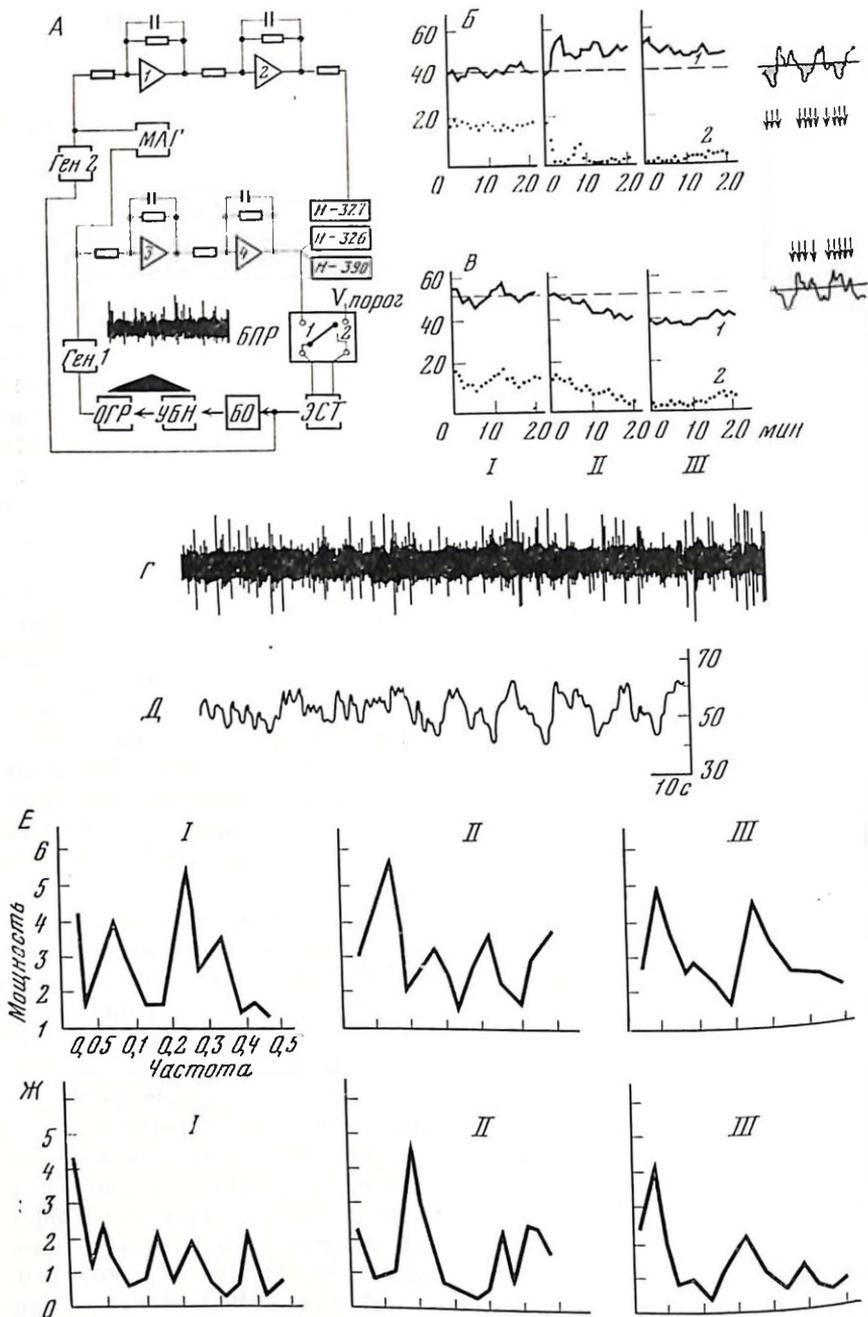


Рис. 132. Схема организации программированного биоуправления и основные формы обучения нейронных популяций

А — функциональная схема для изучения авторегуляционных свойств нейронных популяций на основе колебаний частоты их разрядов, реализованная на аналоговой машине МЛ-7; БО — биологический объект, УБН — усилитель биопотенциалов,

1975; Бехтерева и др., 1977]. Программированное биоуправление является методом системного исследования и анализа, при котором совокупность воздействий (модель внешней среды) на объект находится в функциональной связи с состоянием его измеряемых параметров и алгоритмом регулирования.

Этот метод использовался в нашей работе для исследования динамики регулирования частотно-временных параметров импульсной и медленноволновой активности нейронных популяций сомато-сенсорной коры кролика. На рис. 132 представлена обобщенная схема проведения многопараметрического эксперимента по программированию и биоуправлению. Основная особенность обучения животного заключается в предъявлении болевого стимула при заранее определенном изменении параметров одиночной или множественной нейронной активности (подкрепление заданного диапазона межимпульсных интервалов, паттерна изменений на условный сигнал, на основе порогового управления при увеличении или уменьшении текущей частоты нейронных разрядов, от различных амплитудных составляющих множественной активности и т. д.). Колебания частоты разрядов нейронной популяции, например, выше порогового значения выступали в роли ответа, или операнта, который подкреплялся в соответствии с априорным алгоритмом (по схеме свободного оперантного избегания при отсутствии ожидаемого изменения предъявляются короткие болевые раздражения с регулярным интервалом 0,05—0,1 с).

Метод оперантного обуславливания нейронной активности был использован нами [Трубачев и др., 1973] при процедуре выработки временной связи, когда подкрепление (болевого стимула) включалось, если во время условного сигнала не был достигнут заданный уровень частоты разрядов, превышающий на определенную величину среднюю частоту импульсов в предшествующем фоне*.

* Впервые оперантный способ обуславливания единичной нейронной активности был применен в начале 60-х годов Olds [1961]; на корковых нейронах аналогичные исследования проводятся Fetz [1973], Гасановым [1973], Wyleg, Prim [1976] и др.

ОПР — амплитудный ограничитель, Ген — 1 и 2 — генераторы (формирователи импульсов), 1, 2, 3, 4 — периодические звенья для стимулов и разрядов, БПР — блок программного режима, ЭСТ — электронный стимулятор, МАГ — многоканальный магнитофон, И-327, И-390 — многоканальные самописцы; Б, В — основные формы обучения нейронных популяций: на повышение частоты разрядов (Б), на понижение частоты разрядов (В); сверху вниз динамика средней частоты нейронных разрядов (I) и стимулов (2), кривые построены по минутным значениям для периодов исходного фона (I), управляемой стимуляции (II), после стимуляции (III); кривая частоты стимуляции для I и III является мнимой (псевдостимулы); штриховая линия — пороговая частота (B), ниже (B) или выше (B) которой включалась болевая стимуляция; абсцисса — время в минутах, ордината — частота, Гц; Г — осциллограмма импульсных разрядов нейронной популяции; Д — ее текущая средняя частота (калибровка: частота, Гц и время, с); Е, Ж — основные профили спектров мощности автокорреляционной функции текущей частоты разрядов для соответствующих периодов)

Эта разница или порог устанавливался экспериментатором. Динамика обучения отдельного нейрона при автоматическом извлечении от болевого наказания в случае выраженной вызванной реакции на условный сигнал (порог 5 импульсов) показана на рис. 133. После 20 сочетаний образовалась четкая условная реакция на болевое подкрепление и условный сигнал. В первых 30—60 пробах отмечается высокая проявляемость условных ответов, приуроченность ко времени условного сигнала, но впоследствии развивается и условная предваряющая реакция. В результате чего используемая схема биоуправления становится жесткой и нединамичной: образовавшиеся предваряющие реакции и впоследствии «наказываются», и поэтому наблюдается снижение запрограммированных условных ответов с последующей волной устойчивой их проявляемости после серии болевых подкреплений. Паттерн условных изменений сохраняется при угашении значительно дольше, чем при обычном классическом обучении.

Занимаясь вопросом выявления в условных нейронных ответах и межсигнальном фоне частотных и силовых параметров подкрепления (тонкие и преходящие изменения), у нас возникла идея проведения экспериментов с избирательным автоматическим подкреплением болевым стимулом определенных диапазонов коротких и длинных межимпульсных интервалов в активности отдельных корковых нейронов [Василевский и др., 1972].

Анализ интервальных и постинтервальных гистограмм (рис. 134) показал, что в результате происходящей при этом реорганизации импульсных потоков уменьшается общее количество подкрепляемых болевыми стимулами интервалов. При подкреплении коротких интервалов снижается средняя частота разрядов и увеличивается вероятность появления длинных интервалов непосредственно вслед за короткими подкрепляемыми. При подкреплении длинных интервалов у нейронов с одиночным типом активности увеличивалась средняя частота разрядов и соответственно уменьшалось общее количество длинных интервалов; у нейронов со смешанным типом активности средняя частота заметно не изменялась, но в импульсных потоках увеличивалось число коротких пачек, приводившее также к минимизации болевых стимулов.

Наблюдавшаяся реорганизация импульсных потоков определяется степенью синхронизации восходящих активирующих и торможения во взаимодействующих нейронах.

В дальнейшем исследования проводились на малых нейронных популяциях. Выбор в качестве характеристики на мозговых интеграций параметров множественной нейронной активности объяснялся тем, что в изменениях активности нейронных популяций более отчетливо проявляется как текущее функциональное состояние изучаемой системы, так и общие эффекты воздействия [Gabriel, 1976; Бехтерева и др., 1977; Василевский, Трубачев, 1977]. Эксперименты проводились на обездвиженных

трикураном или ограниченных в движениях кроликах. Активность нейронных популяций отводилась низкоомными вольфрамовыми или жидкостными микроэлектродами от сомато-сенсорной коры в течение многих часов. Выделенная на аналоговой машине функция текущей частоты нейронных разрядов сравнивалась с пороговым уровнем, который обычно выбирался на 20—30% больше или меньше среднего значения частоты. Пороговый усилитель автоматически включал стимулятор для электрокожного болевого раздражения конечности соответственно при снижении или повышении текущей частоты относительно порогового уровня. Интенсивность раздражения, вызывавшая отдергивание передней лапки, подбирались для каждого животного перед его обездвиживанием и не обнаруживала выраженного облегчающего или тормозного влияния на активность нейронной популяции.

Мультинейронная активность представляет собой сложный поток различающихся по форме и амплитуде импульсов, являющихся потенциалами действия определенного множества нервных элементов. Амплитудно-частотные характеристики множественной активности зависят главным образом от размеров регистрируемых популяций, плотности распределения нервных клеток и текущего функционального состояния [Buchwald et al., 1973; Verzeano, 1977; Трубочев, 1977].

У большинства нейронных популяций со средней частотой 30—70 Гц на ансамбль через 5—12 мин программированного биоуправления наблюдается устойчивое повышение частоты нейронных разрядов и уменьшение числа болевых воздействий не менее чем на 30—50% по сравнению с исходным уровнем в течение нескольких минут и более — эффект обучения, сохранившийся в течение 6—120 мин после отмены стимуляции. В условиях хронического эксперимента на фиксированном животном картина изменений оказалась сходной (рис. 135).

Серийные автокоррелограммы показали, что при биоуправляемой автостимуляции механизм развития устойчивых сдвигов связан с преимущественным воспроизведением менее подкрепляемых болевым стимулом медленноволновых колебаний мультиклеточной активности [Василевский и др., 1973].

Анализ колебаний текущей частоты множественной активности, проводившийся с помощью машинного спектрального ЭВМ анализа в диапазоне от десятков секунд до нескольких минут, позволил обнаружить характерные изменения в различные периоды опыта (см. рис. 132, 135). В фоновых записях мультиклеточной активности отмечаются три основных устойчивых профиля спектров: с присутствием одной или нескольких ритмических составляющих, значительно реже — с отсутствием выраженных частот. При образовании адаптивных перестроек во время биоуправляемой стимуляции обнаруживается значительное возрастание медленной ритмической составляющей и появление выброса в относительно высокочастотной части спектра [Трубочев, 1977].

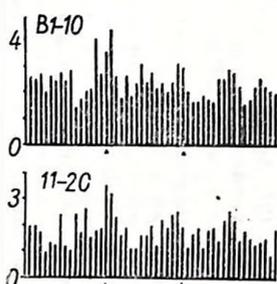
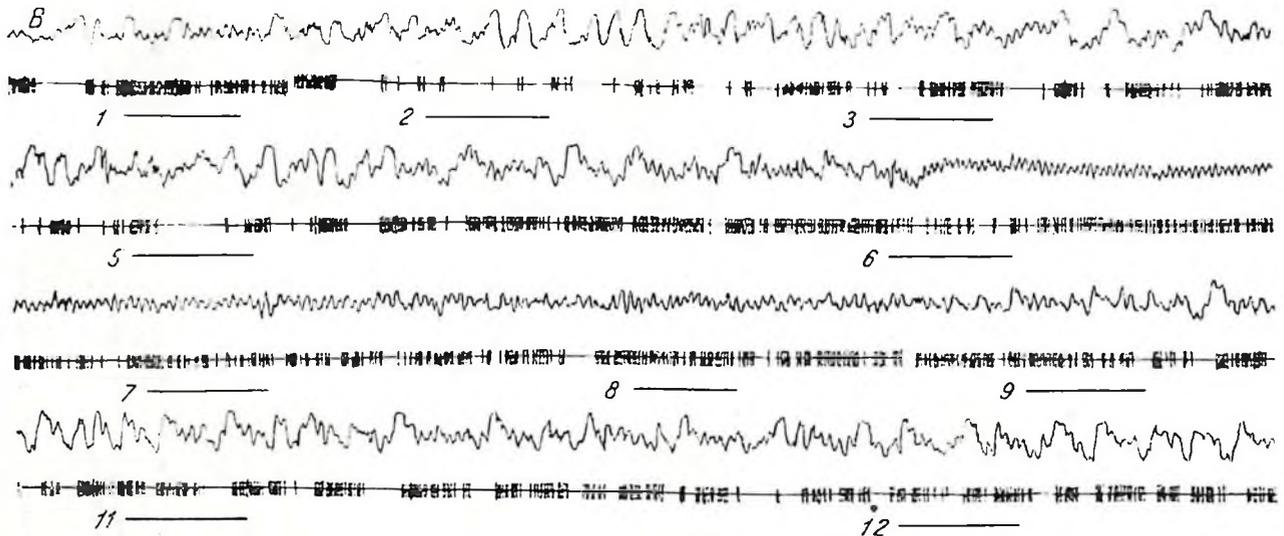
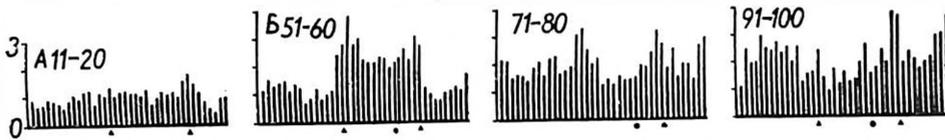
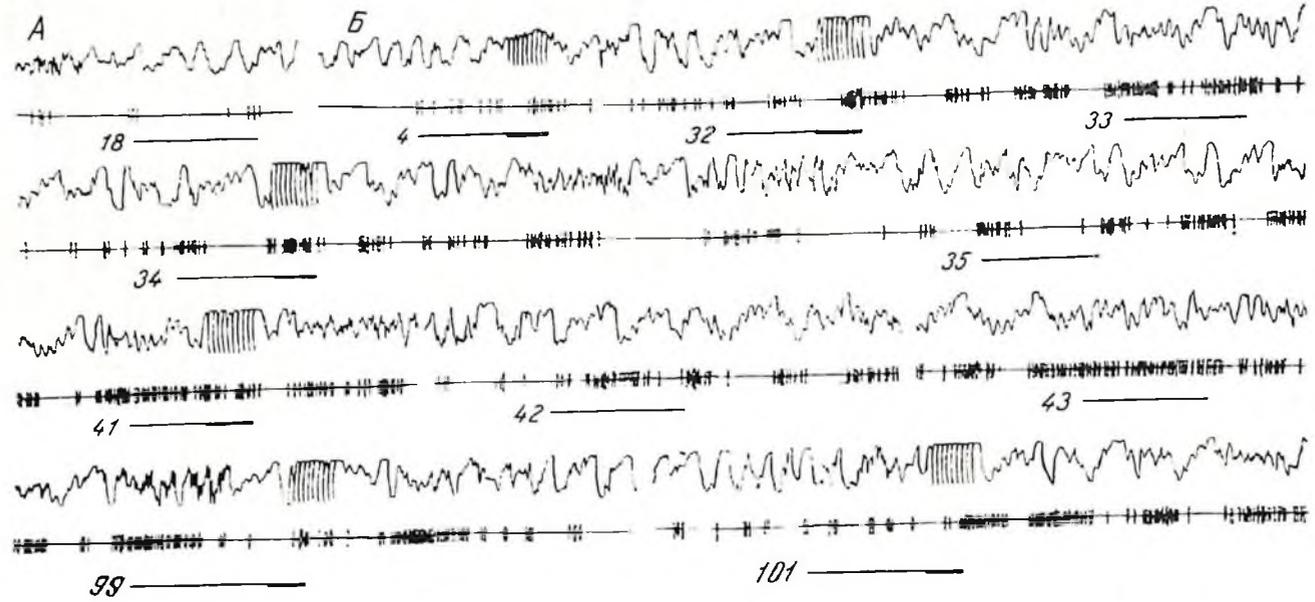


Рис. 133. Динамика условных изменений нейрона сомато-сенсорной коры кролика при автоматическом болевом подкреплении проб, в которых вызванная на условный сигнал реакция не превышала фоновую активность на заданный порог

Условный сигнал — сплошной звук 2, 5 с, безусловный — электрокожное раздражение конечности частотой 10 раз в 1 с, 1 с; периоды опыта: А — изолированные пробы звука, В — сочетания, В — угашение; на осциллограммах сверху вниз: ЭКОГ, нейронаграмма, отметка и номер раздражителя; справа монтаж постстимульных гистогр

соответствующих периодов опыта; цифры на гистограмме обозначают порядковые номера 10 суммированных проб, приведенных к одной пробе; внизу — отметка раздражителя (стрелка — условный, точка — безусловный); абсцисса — время (1 бин — 170 мс), ордината — число импульсов

Анализ изменений частотных спектров мультиклеточной активности в различные периоды обучения позволил предположить, что появление и возрастание в автоспектре более высокочастотного компонента (0,35–0,6 Гц) во время существования адаптивных перестроек отражает влияние стимуляции по обрат-

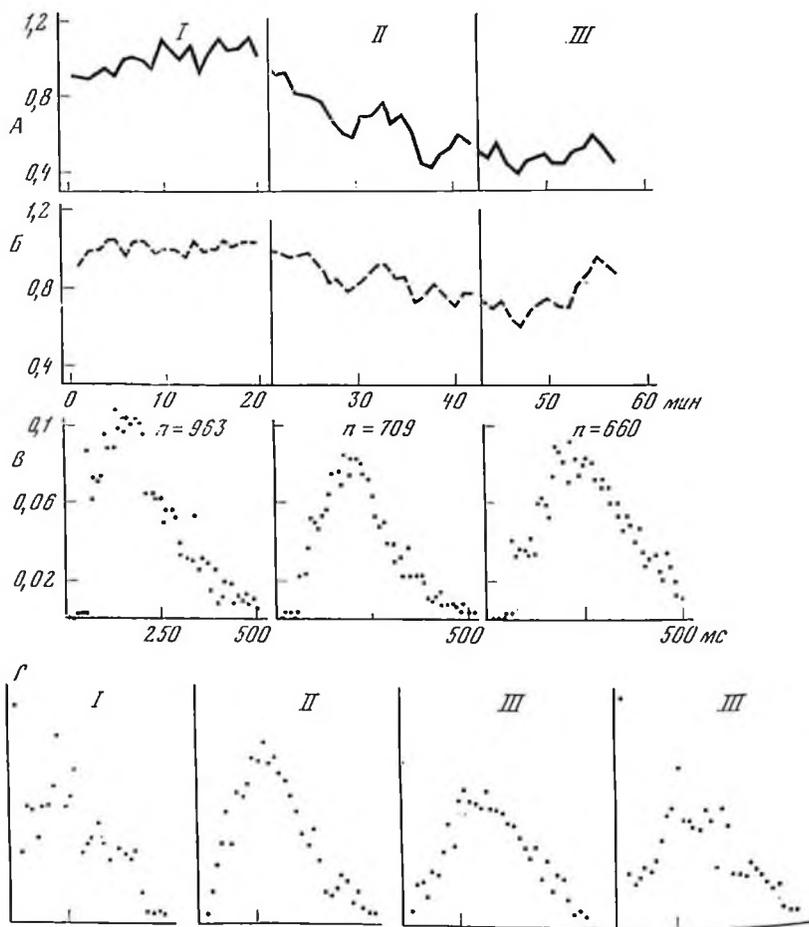


Рис. 134. Анализ изменений активности нейрона сомато-сенсорной коры в ходе управляемого подкрепления заданного диапазона межимпульсных интервалов (менее 200 мс)

А — усредненная текущая частота подкрепления в относительных единицах по отношению к среднему количеству «псевдостимулов» в фоне; Б — усредненная текущая частота нейронных разрядов в относительных единицах по отношению к средней частоте фона; I — исходный фон, II — период подкрепления, III — после подкрепления; для А, Б абсцисса — время в минутах, ордината — относительные единицы; В — постинтервальные гистограммы, приведенные к одному интервалу, n — общее количество подкрепляемых (коротких) интервалов за 5 мин в каждом периоде опыта; абсцисса — время, мс, ордината — среднее количество разрядов за каждое последовательные 10 мс вслед за коротким интервалом; Г — интервальные гистограммы соответствующих периодов опыта (1 бин 20 мс)

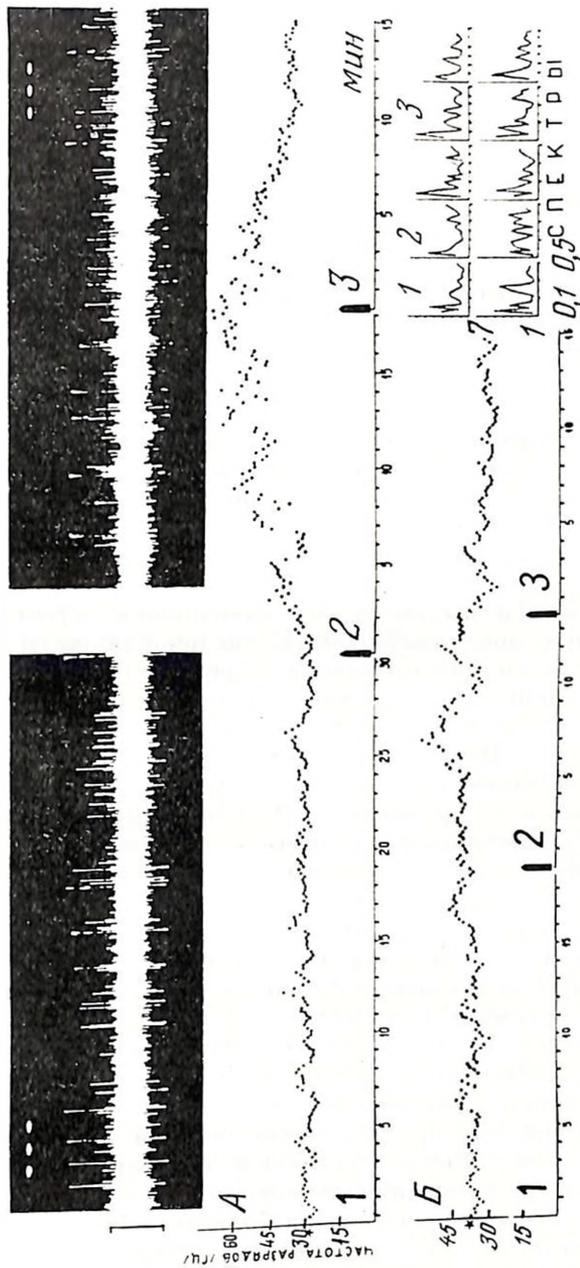


Рис. 135. «Обучение» нейронной популяции в хроническом эксперименте

А — первый сеанс обучения; Б — второй сеанс (через 3 суток); динамика текущей средней частоты нейронных разрядов построена по 10 с для периода фона (1), управляемой стимуляции (2, подкрепляется частота разрядов ниже соответственно 30—35 Гц, порог отмечен звездочкой), периода

после стимуляции (3); абсцисса — время в минутах, ордината — частота (Гц); сверху — осциллограмма регистрируемой популяции в сеансе; А, Б: внизу справа — профили автоспектров текущей частоты нейронных разрядов из соответствующих периодов опыта (для 2 первый фрагмент построен после 5 мин, второй — после 10 мин; абсцисса — частота (Гц), ордината — нормированная мощность

ной связи. Повышение мощности низкочастотных колебаний связано с поиском системной области экстремума устойчивого состояния во время обучения и опосредует, по-видимому, процесс долговременной фиксации информации (сохраняется многие минуты после отмены стимуляции).

Характерные перестройки состава и мощности определенного диапазона медленных колебаний активности нейронных популяций, их сопряженность с подкреплением могут рассматриваться как основа оперантного обусловливания потоков нервных импульсов, реализующих образование или существование определенных регуляций, и обеспечивают механизм временной интеграции в головном мозге.

Рассматривая импульсный поток, регистрируемый от нейронной популяции с вероятностной точки зрения как смесь разноамплитудных потенциалов действия отдельных нейронов, оказывается чрезвычайно сложным описать структурно-динамическую организацию даже небольшого нейронного ансамбля из нескольких элементов на основании классических характеристик [Коган, 1974]. Невыясненным остается также вопрос о мощности нейронной популяции (как ансамбля относительно синхронно работающих элементов), которая может оказаться достаточной или оптимальной для реализации некоторых интегративных реакций головного мозга.

Скорость появления и выраженность адаптивных перестроек активности нейронных популяций сомато-сенсорной коры в системе программированного биоуправления определяется в значительной мере их мощностью, оцениваемой по средней частоте разрядов и зависящей как от частоты разрядов элементов, так и от их числа в ансамбле. Нейронная популяция заданной мощности выделялась посредством амплитудного среза на полумикроэлектроде определенного размера [Василевский, Трубачев, 1977]. У нейронных популяций со средней частотой 5—30 Гц обучилось 16%, обучаемость нейронных популяций частотой 30—75 Гц составила 45% и в группе с частотой 80—100 Гц — 27%.

Эти результаты можно объяснить, по-видимому, тем, что успешность данного вида обучения на нейронных популяциях определяется их достаточно высокой средней частотой, т. е. зависит от некоторого необходимого количества и оптимального уровня определенной вероятностью в популяцию элементов, на которых с или тормозящие влияния, происходящие и синхронизированные с В случае нейронной популяции, состоящей из более чем трех элементов, возможность связывания изменений активности на болевое воздействие и состояний избегания боли хотя бы одного из нейронов резко возрастает за счет широкой гетеросенсорной и гетеротопической конвергенции, осуществляющихся по множественным каналам.

У нейронных популяций со средней частотой 80—100 Гц на-

блюдается снижение обучаемости, по-видимому, в силу того, что в этом случае выделение полезного сигнала (изменений активности на управляющие воздействия) в значительной степени затруднено за счет «биологического шума» большого ансамбля клеток, где в большой мере сказываются неконтролируемые условиями эксперимента изменения регистрируемой активности, связанные с другой деятельностью организма.

Представленные данные дают основание выдвинуть положение о том, что нейронные взаимодействия, основанные на значительной плотности функциональных связей внутри популяции нервных клеток и между соседними ансамблями, ведут к появлению волновых феноменов и в свою очередь эффекты волновых паттернов регулируют объединение нервных элементов в системную деятельность при обучении. Основными факторами организации взаимодействия нервных процессов, обеспечивающими формирование целенаправленной активности организма в целом или интегративной деятельности отдельных его систем, являются оперантный принцип множественного и разнородного подкрепления на основе колебательной активности составляющих элементов и принцип взаимной синхронизации.

СЕНСОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАТУРАЛЬНЫХ ФОРМ ПОВЕДЕНИЯ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Нейрофизиология поведения развивающегося организма имеет свои специфические черты. К моменту рождения у большинства птиц и млекопитающих оказывается готовой только одна активная форма поведения — пищедобывание. По мере созревания врожденных компонентов и под влиянием обучения феноменология пищедобывания меняется. Особый интерес представляет при этом вопрос о сенсорных механизмах. У новорожденного состав значимых для поведения стимулов резко ограничен. Поскольку остальные сенсорные модальности созревают очень быстро, то для разных возрастов отдельные этапы поведения направляются меняющимся составом стимулов. Это создает новый аспект при изучении онтогенеза поведения.

В настоящем сообщении была поставлена цель изучить онтогенез основных этапов пищедобывания: состав сенсорных стимулов, его направляющих и его нейрофизиологические механизмы. Объектами исследования служили птенцы-дуплогнездки мухоловки-пеструшки (*Muscicapa hypoleuca*) и котята первых 30 дней жизни.

Методические особенности работы описаны нами ранее [Хаяутиц, Дмитриева, 1976; Шулейкина, 1972; Шулейкина, Раевский, 1974].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пищевая реакция птенцов сразу же после вылупления и в последующие дни заключается в быстром подъеме головы на вытянутой вверх шее с одновременно широко раскрытым клювом. В течение первых восьми дней кормящие птицы, залетев через леток, кормят птенцов из гнезда со строго фиксированного места для каждой из кормящих птиц. Было установлено, что вероятность получения пищи для птенцов, находящихся в разных участках гнезда, неодинакова. Если периметр гнезда условно сопоставить с периметром часового циферблата (рис. 136, А), где разные участки гнезда соответствуют положениям часовой стрелки, а леток расположен над цифрой «12», то окажется, что если птица садится на участок, обозначенный цифрой «12», то зона максимального подкрепления соответствует положению «6» — точно напротив влета птицы с двумя субмаксимумами справа и слева от этого участка («3» и «9»). Исследование показало, что равномерное получение пищи птенцами достигается постоянным перемещением птенцов по периметру гнезда. В зонах максимального подкрепления (6, 3, 9) находится птенец с максимальным уровнем пищевой мотивации. После получения пищи он перемещается, и его место занимает другой. Таким образом, пищевая реак-

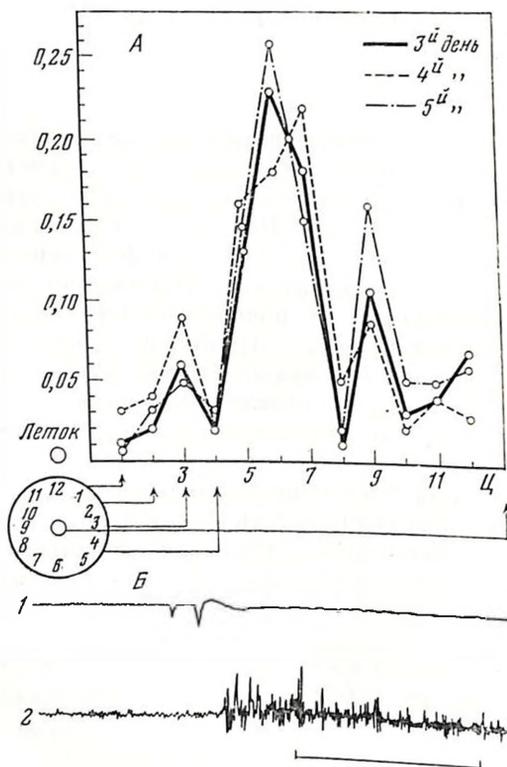


Рис. 136. Вероятность получения пищи птенцами в различных зонах гнезда
 А: ордината — вероятность получения пищи в каждой зоне гнезда, абсцисса — зоны гнезда; возраст птенцов — 3—5 дней; Б — электрофизиологические корреляты пищевой реакции птенца: 1 — отметка раздражения (выключение света); 2 — электромиограмма шейных мышц (возраст птенца — 5 дней). Калибровка 50 мкВ, 1 с

ция имеет две фазы: 1 — поднятие головы с раскрытым клювом; 2 — отползание из зоны кормления. Это хорошо видно на ЭМГ записях, произведенных с хронически вживленных электродов в область шейных мышц птенца (рис. 136, В).

Возникал вопрос: какие пусковые стимулы направляют поведение птенцов и как меняется их состав в течение 15 дней гнездового периода.

С 1-го по 5-й день птенцы слепы и пищевым пусковым стимулом является комплекс естественных звуков, сопровождающих прилет кормилицы птицы. Спектральный анализ этих звуков показал следующее: 1 — низкочастотный компонент (0,2—1 кГц), составленный ударами крыльев подлетающей птицы, царапаньем коготков по лентку при посадке, шорохом, сопровождающим прыжок и передвижение птицы по гнезду; 2 — высокочастотный компонент (1—4,8 кГц) — негромкий «цокающий» звук — непосредственно пищевой сигнал взрослой птицы.

После 5—6-го дня у птенцов открываются глаза. С этого времени пусковым стимулом становится не звук, а диффузное изменение освещенности. Взрослая птица, залетая в дуплянку, закрывает своим телом леток. За это время (100—150 мс) освещенность в дуплянке падает с 15 до 2—5 лк. Это и начинает вызывать пищевую реакцию птенцов, что ранее было неэффективным.

К 8-му дню «цокающий» пищевой сигнал взрослой птицы (естественный или воспроизведенный с магнитофонной ленты) перестает вызывать пищевую реакцию птенцов и естественным пусковым стимулом становится перепад освещенности в гнезде.

Начиная с 9-го дня пищевая реакция птенцов несколько видоизменяется. Вытягивание головы вверх и пассивное открывание рта сменяются активным захватом пищи. Птенцы поворачивают голову навстречу птице, «нападая» на ее клюв и выдергивая корм. Покадровый анализ показал, что данная форма поведения поддерживается двумя стимулами: пусковым (падение освещенности) и направляющим (подвижный силуэт птицы).

С 12-го до 15-го дня (момент слета) силуэт птицы приобретает значение и пускового, и направляющего стимула. Диффузное изменение освещенности теряет свою сигнальную значимость.

Закономерности развития пищевого поведения были также изучены на котенке. Начиная с момента рождения и в течение всего периода молочного вскармливания процесс пищедобывания у котенка является удачной моделью целенаправленного поведения с высоким уровнем пищевой мотивации. Оно представляет собой поэтапно протекающую функциональную систему со сменяющейся сенсорной потоками, несущими информацию о результатах, меняющихся от этапа к этапу. 1-й этап — это дистантный поиск. Результатом действия здесь является опознание области молочных желез. Информация о результатах исходит главным образом от обонятельных рецепторов. 2-й этап — контактный поиск. Результатом является опознание соска. Информация о результатах пе-

редается обонятельными и тактильными — из области губ — афферентами. 3-й этап — охватывание соска, где информация о результатах поступает из тактильных рецепторов губ и языка. И, наконец, 4-й этап — сосание. Ключевым результатом сосания является поступление молока в полость рта, пищевод и желудок. Информация о достижении результата формируется суммой сигналов, поступающих от тактильных и вкусовых рецепторов губ и языка и от propriоцепторов жевательной мускулатуры.

Для выяснения нейрофизиологических механизмов пищевого поведения были выполнены хронические опыты на котятках с регистрацией ЭЭГ на всех этапах пищедобывания.

Суммарная ЭЭГ у поворожденных котят на фоне бодрствования в покое или сна представлена низковольтной активностью с узким диапазоном частот (рис. 137, А). При дистантном и контактном поиске амплитуда потенциалов резко возрастает с 30–50 до 100–150 мкВ и доминирующим типом ЭЭГ становятся высокоамплитудные медленные волны 3–6, 8–10 в 1 с (рис. 137, Б). При схватывании соска эти колебания становятся особо выраженными, и затем амплитуда резко падает и остается на низком уровне весь период сосания. Во время сосания в структурах, передающих импульсы с оральных афферентов, наблюдается тенденция к синхронизации ритма 10–20 в 1 с, а в образованиях нижнего ствола — к синусоидальному медленному ритму 2–4 в 1 с (рис. 137, В, Г).

С первых же дней жизни на ЭЭГ котенка можно зарегистрировать изменения, выражающие состояние физиологического голода: сдвиг спектра частот в сторону быстрых колебаний (рис. 137, Д, Е) с одновременным усилением медленной высоковольтной «поисковой» активности, регистрируемой теперь спонтанно, не только в связи с непосредственным поиском соска.

Специально проведенные эксперименты позволили предположить, что высокочастотная активность отражает общую голодную неспецифическую активацию, а медленные веретена являются ЭЭГ коррелятом мотивационного компонента пищевого возбуждения [Шулейкина, 1972].

Основываясь на ЭЭГ данных, мы имели возможность изучить более аналитические процессы и перейти к характеристике свойств отдельных нейронов, включенных в исполнительный и сенсорный аппараты пищедобывания.

При изучении исполнительного аппарата пищедобывания регистрировали мотонейроны на уровне C_{1-3} , иннервирующие мышцы шеи и реализующие сканирующие движения поиска соска. Мотонейроны ядер лицевого (п. VII) и подъязычного (п. XII) нервов и нейроны ретикулярных ядер моста и продолговатого мозга, реализующие сосательные движения. Ответы данных нейронов на раздражение оральных афферентов выявляются очень групповых разрядов или реакций тонического типа в виде замедления или учащения исходной ритмики (рис. 138).

Была выявлена избирательность ответов по отношению к локализации наносимого стимула. Наибольший процент ответов (у плода 60%) наблюдался при раздражении языка, наименьший — при раздражении надбровья. Подобная избирательность сохранялась и в постнатальном периоде. Например, ответы нейронов п. VII на раздражение языка приобретали более зрелую форму компактных пачек раньше, чем ответы на раздражение надбровья [Тарасова, 1976].

Полагая, что рецептивная зона языка является одним из основных сенсорных входов пищевой функциональной системы, мы исследовали электрофизиологию нейронов ядра одиночного пучка (п. tr. s.) и комплекса тройничных ядер (п. V), передающих информацию с вкусовых и тактильных рецепторов языка. Было показано, что с первых дней жизни котенка 35% исследованных нейронов отвечают на раздражение барабанной струны и язычного нерва. Зарегистрированы различные типы ответов, в том числе тормозные и активационные. Наибольший интерес представлял фазический тип коротколатентных реакций: одиночный спайк или пачка импульсов с последующей вторичной активацией. Такой тип ответов описан как специфический для соответствующих нейронов взрослого животного. В наибольшей степени эти реакции были представлены в каудальном ядре комплекса п. V и в п. tr. s. (33%). В оральной части тригеминального комплекса у новорожденного котенка подобные реакции наблюдались в единичных случаях, были выражены слабее и имели больший скрытый период [Черников, 1976].

Все вышесказанное позволило заключить, что изученные ядра развиваются в онтогенезе не одновременно. Более быстрое созревание каудальной части п. V и отставание оральной части п. V свидетельствовали о гетерохронии лицевой чувствительности, а именно о наиболее раннем созревании грубой тактильной (на прикосновение), проприоцептивной и вкусовой чувствительности и о более позднем — тонкой тактильной дискриминационной. Это соответствовало экспериментальному материалу о смене сигнальной значимости этих модальностей при созревании пищевого поведения, что было получено нами ранее [Шулейкина, 1972].

Приведенные данные свидетельствовали о том, что информация с оральных афферентов составляет важное звено в сенсорных процессах пищевого поведения. Было бы интересно узнать, как влияет на пищевые реакции прекращение данного сенсорного притока. С этой целью была выполнена серия экспериментов на котятках по сенсорной депривации с выключением перiorальной зоны и языка путем анестезии (наложение на язык или губы тампона, смоченного 2% раствором кокаина, сроком на 1–2 мин).

Локальное выключение рецепторов языка приводило к резкой активации пищедобывательного поведения. Котенок начинал постепенно рыться в шерсти матери, непрерывно продолжая поиск в течение длительного времени. Способность ориентированного поиска сохранялась: котенок искал только в области сосков, од-

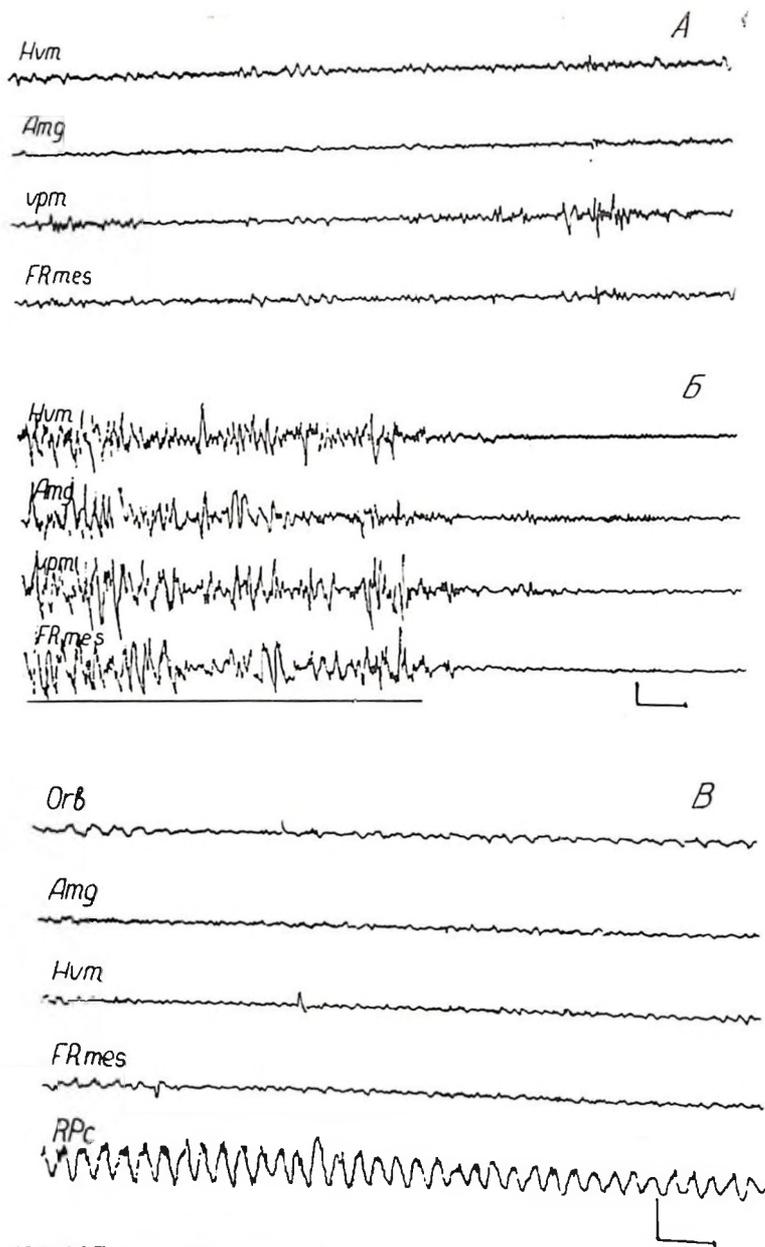
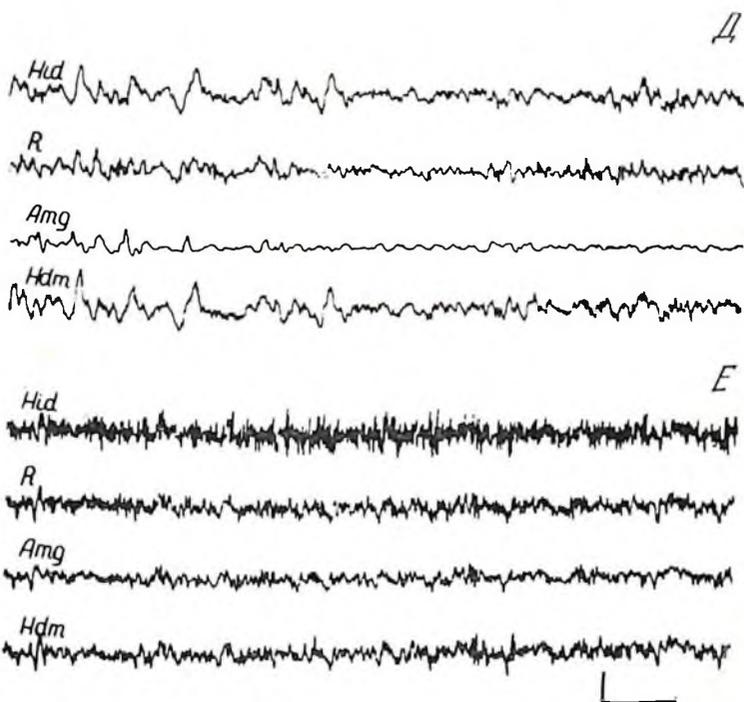
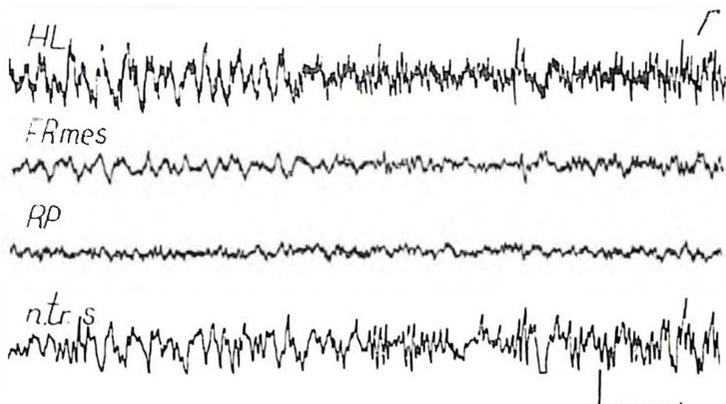


Рис. 137. ЭЭГ — корреляты пищевого поведения котенка

А — фоновая ЭЭГ вне пищевых реакций; Б — при поиске соска матери и сосании (поиск подчеркнут); В, Г — избирательная синхронизация ЭЭГ при сосании; Д, Е — фоновая ЭЭГ у сытого (Д) и голодавшего один сутки котенка (Е); возраст животных — 3 дня (А—Б), 40 дней (Г—Е). Калибровка 50 мкВ, 1 с



нако в ряде случаев терялось стремление к предпочитаемому соску. Схватив сосок, животное не успокаивалось, суеилось, сосало с перерывами, часто отрывалось и снова принималось за поиск.

Локальное выключение периральной зоны (губы) также приводило к резкому повышению пищедобывательной активности. Однако целенаправленность поиска нарушалась. Котенок начинал разыскивать сосок по всему телу кошки, в том числе и на спине,

около хвоста или головы. Способность схватить сосок исчезала. И, несмотря на длительный поиск и близкую локализацию соска, котенок не схватывал его и не был в состоянии приступить к сосанию.

Представляло интерес проследить, какие изменения ЭЭГ наступят под влиянием анестезии, как изменения в ЭЭГ будут теперь соответствовать поиску и сосанию и, главное, сохранятся ли снады амплитуд потенциалов при схватывании соска и переходе к сосательным движениям. Эта серия экспериментов была выполнена



Рис. 138. Разные типы ответов (1, 2) пейронов гигантоклеточного ядра продолговатого мозга на раздражение языка

Плоды кошки 56—59 дней. Калибровка 1 мВ, 1 с

в условиях анестезии языка, так как при периноральной анестезии сосание, как указывалось, не наступало.

С первых секунд после аппликации кокаина на язык поиск начинал протекать все с большей и большей интенсивностью, а в структурах, проводящих импульсации с языка (орбитальная кора, таламус и вентральное ретикулярное ядро продолговатого мозга, примыкающее к ядру одиночного пучка), наблюдалась эпилептоидная активность. После нескольких минут непрерывного поиска на всех отведениях начинала регистрироваться высоковольтная медленная «поисковая» активность.

На стадии максимального эффекта анестезии, когда при поиске на ЭЭГ в наибольшей степени наблюдали генерализованные поисковые веретена, если схватывание соска и происходило, то при последующем сосании не наблюдалось смены амплитуды потенциалов, характерной для перехода от поиска к сосанию, и ЭЭГ продолжала оставаться высоковольтной. Сосание на этой стадии длилось недолго. Не получая обратной информации о схватывании и о ходе сосания, котенок часто отрывался, искал, схватывал снова, беспокоился, терял сосок и опять принимался за его поиски. В это время на ЭЭГ регистрировали сплошной поток высоковольтных «поисковых» веретен.

Наиболее драматические последствия депривации наблюдались при необратимом выключении оральных афферентов, достигаемом [Дьячкова, 1976]. У котят 1—5-го дня жизни это приводило к резкому падению пищевой мотивации. На вторые сутки после опера-

ции котят активно двигались, ориентировочная реакция была сохранена. Однако у них почти исчезло пищедобывательное поведение. Животные или совсем не искали сосок и не пытались сосать, или осуществляли это очень медленно и вяло. Среднее время поиска у оперированных котят в 2—3 раза превышало время поиска у интактных животных. Сосали они кратковременно, не дольше 0,5—1 мин. За первые 2—3 суток животные теряли 40% веса, и если операция была проведена до 5-го дня жизни, то через 2—3 дня после операции животные погибали от истощения. Важно, что при этом они жадно глотали молоко, если их кормили из пипетки. Вскрытие не выявило никаких отклонений в послеоперационном периоде. Контрольная перерезка глазничного нерва гибели животных не вызывала. Среди животных, оперированных в возрасте 20 дней и старше, все котята выжили после операции. Явление понижения пищедобывательной активности было выражено слабо и на 3—4-е сутки после операции полностью исчезало.

Следовательно, сенсорные потоки с рецепторов оральной зоны и языка играют решающую роль при реализации пищедобывательного поведения, причем наибольшее значение это имеет в первые дни жизни. Поскольку это было показано методом сенсорной депривации, нами была поставлена обратная задача: исследовать влияние на процессы онтогенеза повышенного сенсорного притока. Эти опыты были выполнены на птенцах путем совмещения разновозрастных птенцов в одной семье.

В гнезде с четырех-пятидневными птенцами часть особей заменялась на птенцов из других гнезд в возрасте на 4 дня младше. В этих условиях младшие птенцы оказывались в сенсорно обогащенной среде, так как находились в окружении старших собратьев, имевших более активную моторику, вокализацию и отличные от первых пусковые стимулы. Так, у птенцов 1—4 дней сигналом пищи является звуковой стимул, а у 5—6-дневных — диффузное изменение освещенности. Оказалось, что младшие птенцы, вначале отстававшие в развитии от старших, о чем свидетельствовала кривая их веса, к последним дням гнездовой жизни выравнивались в развитии, достигая веса старших. У младших особей раньше времени открывались глаза, и они вылетали из гнезда синхронно со старшими, т. е. на 4 дня раньше. Процессы акселерации хорошо видны по пищевой активности этих птенцов (рис. 139). В первые дни средняя частота кормлений на одного птенца была значительно больше у старших, а затем эти соотношения выравнивались и с 11-го дня изменялись на обратные (см. рис. 139, Б). Та же закономерность наблюдалась и при изменении количества пищи. Первые три дня старшие птенцы получали больше пищи на одного птенца, чем младшие, затем эти соотношения выравнивались, а последние пять дней перед слетом младшие птенцы получали больше пищи, чем старшие (см. рис. 139, А). Одним из механизмов, обеспечивающих данный процесс, является специфика поведения младших птенцов, которые после очередной пищевой реакции не отползали в сторону,

как обычно, а продолжали оставаться в зоне максимального пищевого подкрепления.

В основе поведенческой акселерации, весьма вероятно, лежат нейрональные процессы, выявленные нами в остром эксперименте. Так, в опытах на котенке при нанесении периферических стимулов можно регистрировать не только непосредственный ответ, но и общее усиление фоновой активности в межстимульном пи-

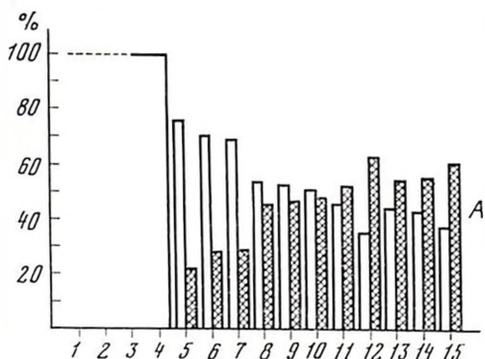


Рис. 139. Динамика распределения пищи среди птенцов двух возрастных групп на протяжении их совместного пребывания в одном гнезде

А — относительное количество пищи, получаемой птенцами старшей (светлые столбики) и младшей (заштрихованные столбики) возрастных групп, ордината — количество пищи (%), абсцисса — дни гнездовой жизни; Б — средние интервалы между получением пищи одним и тем же птенцом старшей (черные кружки) и младшей (светлые кружки) возрастных групп, ордината — время (мин), абсцисса — дни гнездовой жизни; В — средние интервалы между пролетами птиц с кормом

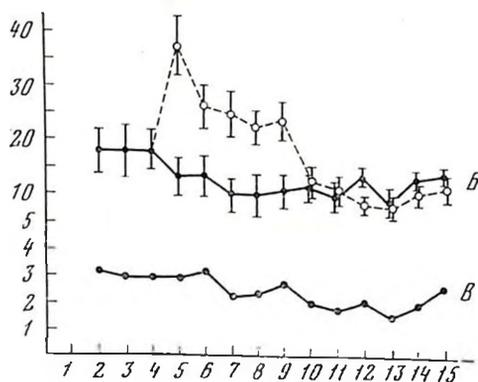
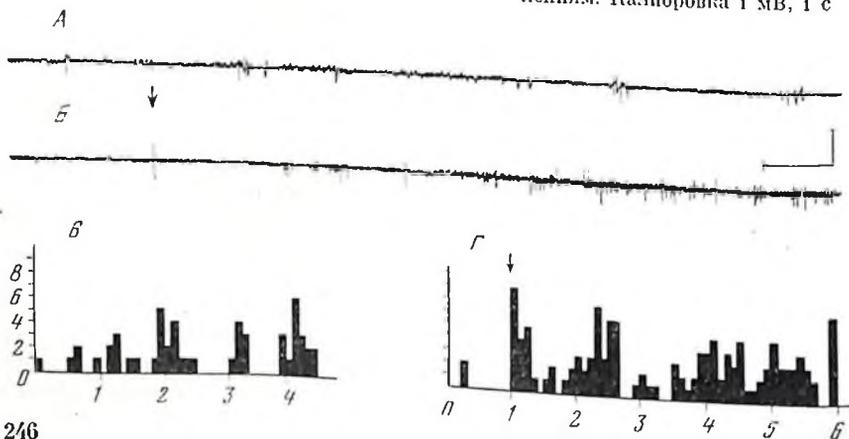


Рис. 140. Феномен активации фоновой ритмики нейрона в межстимульном интервале

А, В — разрядная деятельность до раздражения языка; Б, Г — на фоне раздражения языка; нейрон из области гигантоклеточного ядра продолговатого мозга; пюф кошки 54 дня; ордината — количество импульсов, абсцисса — время, с; суммация по 5 предъявлениям. Калибровка 1 мВ, 1 с



тервале. У нейронов ретикулярной формации продолговатого мозга плода кошки под влиянием раздражений языка незрелый эпизодический характер фоновой ритмики сменялся более зрелым непрерывным (рис. 140). Такая же закономерность обнаружена на корковых нейронах новорожденного котенка [Раевский, Юркевич, 1979]. При раздражении синего пятна эпизодическая ритмика сменяется более зрелой непрерывной или групповой. Последний вид импульсации обычно появляется у котят только в месячном возрасте. Важно, что подобная активация разрядной деятельности незрелой клетки наблюдается длительное время, до десятков минут, и сохраняется после прекращения воздействий. Поскольку синее пятно является важной адренергической структурой мозга, можно предположить, что активация разрядной деятельности нейрона осуществляется с участием адренергического химизма, что было показано нами в предыдущих работах [Шудейкина, Раевский, 1974].

Акселерация электрофизиологических феноменов может быть прослежена и методом вызванных потенциалов. В норме у 4-дневного котенка в сенсомоторной области коры при раздражении седалищного нерва регистрируются два монофазных отрицательных потенциала. Однако если до этого раздражать язычный нерв, проецирующийся в орбитальную кору, или на орбитальную кору апплицировать стрихнин, то в сенсомоторной коре в ответ на раздражение седалищного нерва появляется более зрелая форма ответа, включающая положительную фазу [Раевский, 1971].

Таким образом, потоки сенсорной информации играют решающую роль в организации онтогенеза целенаправленного поведения, вплоть до лежащих в его основе процессов нейронного уровня. Избыточность сенсорного притока способна вызвать акселерацию, а сенсорная депривация — дезинтеграцию поведения. В наибольшей степени это наблюдается на ранних стадиях онтогенеза.

Можно полагать, что влияние сенсорного притока сказывается в основном на темпах созревания той или иной деятельности, в то время как общая последовательность этапов поведения формируется независимо и определяется врожденной генетической программой [Хаятши, Дмитриева, 1977; Gottlieb, 1971].

ФОРМИРОВАНИЕ ИНТЕГРАТИВНЫХ ФОРМ МОТИВАЦИОННОГО И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ У СОБАК В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Проблема формирования условнорефлекторной деятельности на ранних стадиях онтогенетического развития не может считаться окончательно решенной. Об этом свидетельствует противоречивость данных о сроках появления первых пищевых и оборонительных условных рефлексов у незрелорождающихся животных

[Трошихин, 1952; Аршавский, 1958; Scott, 1962; Образцова, 1964; Stanley, 1970; Fox, 1971]. Развитие представлений о запечатлевании, натуральных условных рефлексах, сложнорефлекторной деятельности существенно обогатило теорию онтогенеза высшей нервной деятельности, однако не привело к единству взглядов на становление поведения в ранние периоды постнатального развития. Это и объясняет в какой-то мере повышенный интерес к новым экспериментальным моделям, в сопоставлении с которыми иное значение могут приобрести и хорошо известные факты. С этой точки зрения представляет интерес изучение становления в раннем онтогенезе реакции самораздражения (СР) различных структур мозга — феномена, который интересен по многим своим характеристикам, в частности той, что его можно рассматривать как инструментальный условный рефлекс.

Исследование СР в онтогенезе крыс [Hartmann et al., 1974; Макаренко и др., 1977; Vellej, Cardo, 1977] вскрыло ряд интересных закономерностей созревания систем положительного и отрицательного подкрепления, однако относительно короткий период развития у этих видов и методические трудности затруднили выявление точных сроков появления СР. Таким образом, было целесообразно провести исследование СР на животных с более продолжительным течением постнатального развития. В настоящей работе было проведено исследование формирования реакции СР на ранних этапах постнатального онтогенеза у собак, что позволило охарактеризовать особенности СР и сопоставить их с мотивационными реакциями.

МЕТОДИКА

Исследование проведено на 44 щенках из 11 пометов в возрасте от 2 дней до 3 месяцев, родившихся от маточного поголовья беспородных собак вивария лаборатории. Каждому животному вживляли 2—4 электрода в различные отделы переднего мозга. Щенкам первого месяца жизни операцию проводили под эфирным или нембуталовым (40 мг/кг веса) наркозом, животным старших групп — под морфинно-тиопенталовым (1 мл 1%-ного раствора морфина, 25 мг/кг веса тиопентала). Вживление электродов производилось при помощи стереотаксического прибора СЭЖ-3, приспособленного нами для работы на животных раннего возраста. Координаты вживления определяли путем предварительных промеров мозга у одного щенка из каждого помета.

В период проведения опытов щенки сосулькового возраста содержались на 5-разовом искусственном вскармливании питательной смесью, по калорийности соответствующей молоку. С 1,5-месячного возраста их переводили на стандартный рацион взрослых собак, число кормлений уменьшали до 3 раз в сутки.

Эксперименты по исследованию СР проводили через 1—3 дня после операции в камерах нескольких типов. Нажатие на педаль включало на 0,5 с пачку прямоугольных импульсов, следующих с

частотой 100 Гц при длительности каждого импульса 0,5 с и силе тока от 40 до 800 мкА. Щенки младшей группы в опытах по сопоставлению СР и пищевой реакции исследовались в камере, в которую, помимо педали, помещалась чашка с пищевой смесью. В старших группах щенки получали доступ к кормушке, установленной в нише на передней стенке камеры. Кормушка имела 5 небольших мисок (диаметром 10 см), одна из которых заполнялась пищей, другая служила в качестве педали для СР, остальные были контрольными. Начало опытов совпадало с временем очередного кормления.

СР и реакция потребления пищи регистрировались на самописце И-327/5. По окончании опытов животных забивали, их мозг перфузировали 10%-ным раствором формалина. Локализация кончика электрода определялась на замороженных срезах толщиной 30–60 мкм.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Попытки выработать реакцию СР были предприняты нами у щенков, достигших 3-дневного возраста. В условиях принудительной стимуляции латерального поля гипоталамуса, прозрачной перегородки и бледного шара у них наблюдается ориентировочно-исследовательское поведение — активное продвижение вперед, интенсивное принюхивание, обследование предметов с помощью обоняния. Отмечаются также «автоматизмы еды» (саливация, облизывание, жевательные движения). Таким образом, стимуляция предполагаемых зон вознаграждения вызывает активацию двигательной деятельности с рядом признаков, предшествующих обычно появлению СР у взрослых животных. При случайных соприкосновениях с педалью возникают отдельные нажатия на нее, однако в этом возрасте реакция СР от опыта к опыту не воспроизводится.

Начиная с 7-дневного возраста в поведении животных происходит изменение. Ориентировочно-исследовательские реакции не прекращаются по окончании стимуляции. Это позволяет, сочетая случайные нажатия на педаль с замыканием цепи тока, выработать реакцию СР. При этом можно выделить два типа ее формирования. Для первого характерно несколько видоизмененное поведение, свойственное 3-дневному щенку, т. е. СР при хаотических нажатиях на педаль. Правда, на этот раз периоды СР становятся продолжительнее и хорошо воспроизводятся от опыта к опыту. Другой тип характеризуется появлением целенаправленных организованных движений, приводящих к более упорядоченной реакции СР. В этом случае при ее формировании щенок после случайного контакта с педалью приостанавливается, приподнимает голову и верхнюю часть туловища, напрягает мышцы конечностей, вытягивает шею. Затем следуют движения головой, направленные вперед и приводящие к замыканию цепи тока. Следует отметить, что переход от случайных и беспорядочных движений к более организованным совершается постепенно, и у

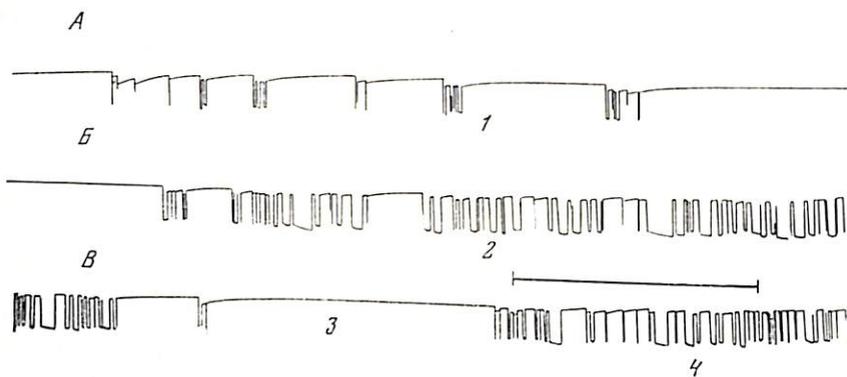


Рис. 141. Типичный пример СР у 8-дневного щенка (латеральное поле гипоталамуса)

А, Б, В — непрерывная запись нажатий на педаль; 1 — случайные подходы к педали, не подкрепляемые электрической стимуляцией мозга; 2 — направленные нажатия на педаль, подкрепляемые электрической стимуляцией мозга; 3 — потеря нажатия педали и возобновление нажатий; 4 — нахождение педали и возобновление нажатий; стрелка — момент подключения стимулятора к педали. Калибровка времени 1 мин

одного и того же щенка в 7-дневном возрасте можно наблюдать чередование обоих типов реакций.

Известную роль в проявлении определенного типа реакции СР играет площадь камеры, так как щенки часто «теряют» педаль, удаляясь от нее и в условиях большой камеры не всегда вновь находит.

Таким образом, в конце первой недели жизни можно зарегистрировать выраженную реакцию СР. На рис. 141 видно, что случайные подходы к педали после включения тока сменяются направленными нажатиями на нее. В этом возрасте период СР длится не более 10—15 мин, затем наблюдается резкое снижение общей двигательной активности и животные впадают в состояние, по внешним признакам напоминающее сон.

В возрасте 7—8 дней СР зарегистрировано у 5 щенков из 10 при локализации кончика электрода в латеральном поле гипоталамуса, прозрачной перегородке и бледном шаре. Для того чтобы убедиться в подлинности реакции СР, регистрируемой в этом возрасте, использовано несколько модификаций опыта. В частности, выработана реакция СР при повороте головы влево или вправо (поворот в противоположную сторону включением тока не подкрепляется). Опыты проведены также в камере-качалке, находясь в которой щенок может замыкать и размыкать электрическую цепь при незначительных изменениях положения тела, смещающих центр тяжести.

Характеризуя СР у щенков первых дней жизни, можно отметить различия в его проявлении в зависимости от локализации электрода. При обследовании латерального поля гипоталамуса отмечено, что не только ориентировочно-исследовательское пове-

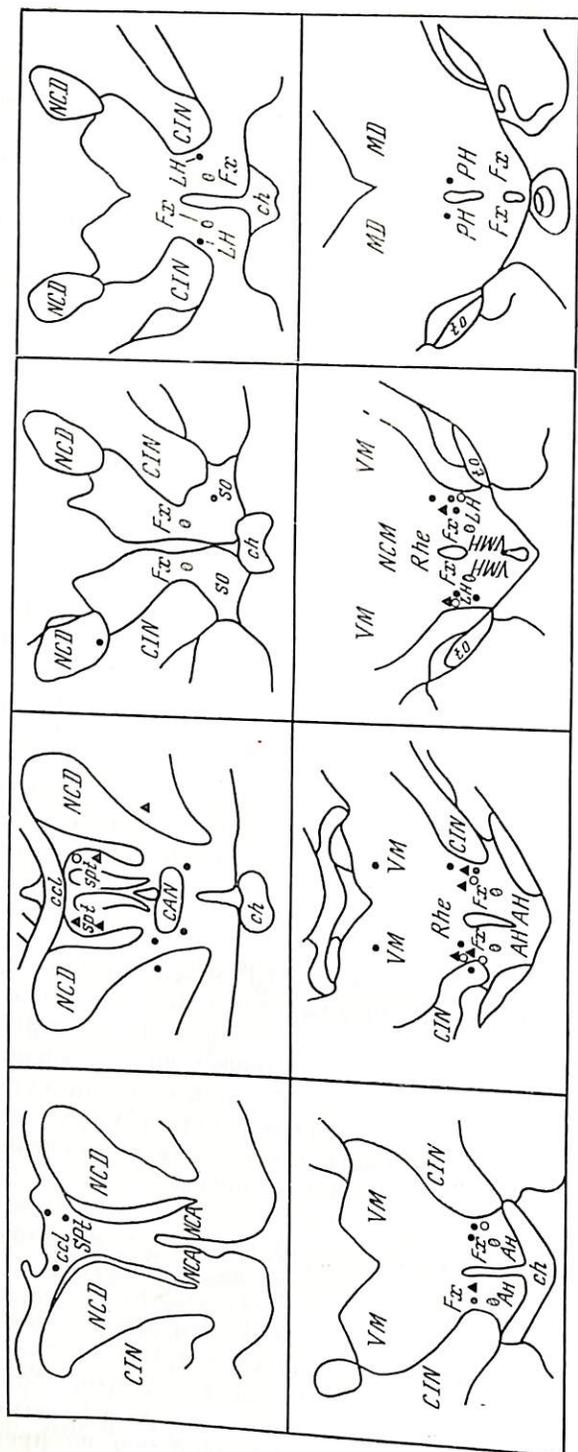
дение, но и сама реакция СР сходны по своим внешним проявлениям с паттернами пищевой активности. Щенки производят массирующие движения подушками лап, вытягивают шею, мордочку, как бы лица сосок. Если кончик электрода локализован в бледном шаре, нажатия на педаль становятся более точными, скупыми и не связаны с какими-либо проявлениями пищевого поведения. В тех случаях, когда принудительное раздражение или СР начинается на фоне пищедобывательного поиска, последний прекращается. Уже эти наблюдения позволяют заключить, что СР может быть связано с пищевыми реакциями, но может и проявляться независимо от них.

Если не принимать во внимание сложность нахождения педали незрячими щенками первой недели жизни с недостаточностью пространственной ориентировки, антигравитационных реакций, локомоций, то существенной разницы в СР по сравнению с более зрелыми животными не наблюдается. Однако на некоторых особенностях СР, касающихся преимущественно периода ее формирования, имеет смысл остановиться.

Реакция СР зарегистрирована у 7 из 14 щенков, обследованных в возрасте 18—30 дней, и у 18 из 22 щенков, обследованных в возрасте 1,5—3 месяцев. В последней группе СР проявляется при обследовании следующих структур мозга: дорсолатеральной и преоптической областей гипоталамуса, ядре передней комиссуры, вентральных отделов и дорсомедиального ядра таламуса, внутренней капсулы, головки хвостатого ядра, колена мозолистого тела (рис. 142). Обращает на себя внимание перекрытие систем положительного и отрицательного подкрепления. По-видимому, стоп- и старт-точки расположены в непосредственной близости друг от друга. Так, в некоторых случаях нейтральную точку можно превратить в активную, только поменяв местами контакты на разъеме и изменив тем самым положение активного электрода на 0,5 мм.

Какие же возрастные особенности СР можно выделить? Отметим, например, что уже у 18-дневных животных при локализации кончика электрода в латеральном поле гипоталамуса становление СР происходит иначе, чем у щенков первой недели жизни. Если у последних период случайного поиска занимает еще существенное место в формировании СР, то щенки старшей группы проявляют большую целенаправленность при установлении связи между нажатием на педаль и получением вознаграждающего эффекта. Далее признаки пищевого поведения возникают у них только как промежуточная ступень (и обычно при меньшем пороговом значении силы тока), ведущая к СР. Сама же реакция СР не реализуется с помощью паттернов пищедобывательного поведения, что имеет место у щенков первой недели. Таким же образом происходит формирование реакции СР у щенков 1,5—3 месяцев.

При сопоставлении числа эффективных (сопровождающихся замыканием цепи тока) нажатий у животных разных возрастных групп обнаружено, что в возрасте 7—8 дней оно не превышает



▲ 1 • 2 ◦ 3

Рис. 142. Схема расположения исследованных точек, связанных с СР на фронтальных срезах мозга собаки 1 — щенки первого месяца жизни; 2 — щенки 1,5—3,5 месяцев жизни; 3 — взрослые собаки

20, 18--20 дней -- 30, 1,5--3 месяцев -- 70 в минуту. Вместе с тем при оценке уровня СР этот показатель нельзя считать достаточно информативным, больший интерес представляет описание ритма СР. У щенков первой недели жизни число нажатий может быть велико, когда же щенок теряет педаль, оно падает до нуля (рис. 143, А--Г). Из-за плохой пространственной ориентировки время работы с педалью уменьшается и средние показатели частоты СР оказываются низкими.

После прозрвания характер СР постепенно меняется, к 18--20-му дню оно становится более целенаправленным, нажатия на педаль осуществляются более организованно и экономично. Вместе с тем нет еще четкого ритма нажатий на педаль, паузы между ними различны, перерывы между группами нажатий также имеют разную длительность -- до 1,5--2 мин (см. рис. 143, А, Б). При этом, однако, появляется доминантность в отношении животного к педали, на что мы обратили внимание ранее, описывая СР у щенков старших групп и взрослых животных [Ватаева, Кассиль, 1976, 1977]. На фоне общей повышенной двигательной активности отмечается формирование двигательных стереотипов взаимодействия щенка с педалью: после группы нажатий щенок отползает в сторону, поворачивается на 180°, вновь возвращается к педали, начинает производить СР. Траектория передвижений складывается из многих вытянутых эллипсов, сходящихся осями в месте расположения педали. Такой тип поведения формируется уже в течение первого опыта. Особенно наглядно он проявляется в условиях большой камеры (1,2x1,2 м). Доминантный по отношению к реакции СР тип поведения проявляется в том, что описанный стереотип сохраняется и при перерывах до 2 мин между группами нажатий на педаль, и в том, что внешние раздражители его не разрушают. Постепенно общая двигательная активность снижается, подходы к педали становятся реже. После 20--40-минутного периода СР щенки отползают в угол камеры и впадают в дремотное состояние. Восстановление исходного уровня СР происходит через 2--3 ч.

У щенков 1,5--3-месячного возраста наблюдается большее разнообразие типов СР. При этом оно приобретает более четкий и стабильный характер (рис. 144, А, Б). Можно выделить два основных типа реакции. Первый характеризуется равномерностью и постоянством (см. рис. 144, А), для второго типичны циклы с подъемами и спадами числа нажатий на педаль (см. рис. 144, Б). Непрерывное СР с нарастающим числом нажатий на педаль наблюдается в первые 2--6 мин каждого цикла. Далее оно начинает прерываться 5--10-секундными периодами падения «интереса» к педали с появлением беспокойства, растормаживания ориентировочно-исследовательского поведения, скуления, царапанья пола, почесывания. На протяжении 6--15 мин эти периоды учащаются, длительность их увеличивается, при этом среднее число нажатий снижается. Нередко СР прерывается 1,5--2-минутным перерывом. Далее следует новый цикл, начинающийся подъемом уровня

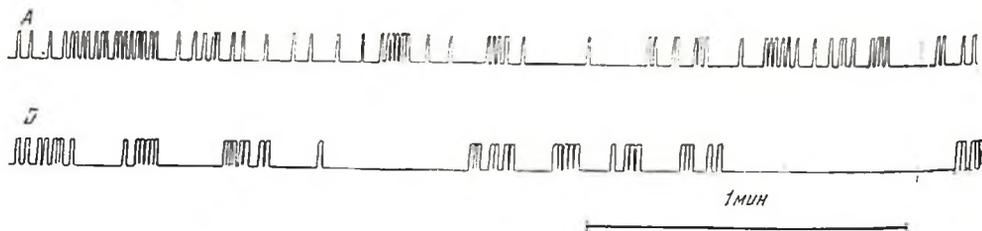


Рис. 143. Фрагменты записи эффективных нажатий на педаль для щенков первого месяца жизни

А — запись нажатий щенка № 22 в возрасте 26 дней; Б — запись нажатий щенка № 19 в возрасте 25 дней. Калибровка 1 мин

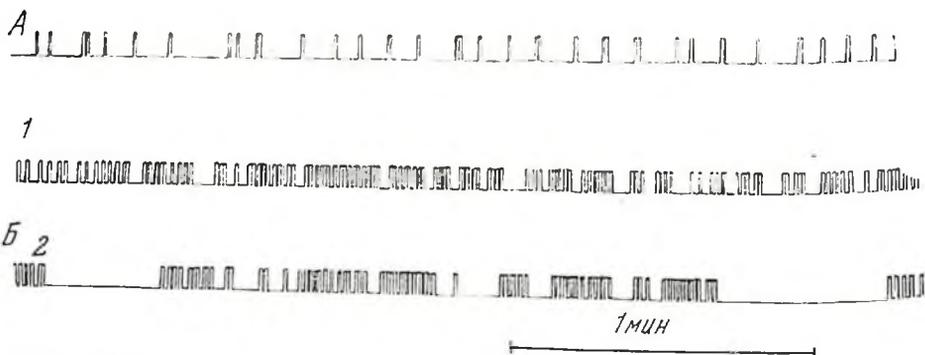


Рис. 144. Фрагменты записи эффективных нажатий на педаль для щенков в возрасте 1,5—3 месяцев

А — равномерный тип нажатий (щенок № 47 — 2 мес); Б — неравномерный тип нажатий (щенок № 32 — 1,5 мес) в начале опыта (1) и в период декремента (2). Калибровка 1 мин

СР и вновь сменяющийся его декрементом. Работа с педалью, не прекращающаяся более чем на 2—3 мин, длится до 40 мин, в отдельных случаях достигая часа. Можно по прекращении СР вновь вызвать эту реакцию на 5—10 мин, применив принудительную стимуляцию. Постоянный и фазный типы нажатий выявляются при локализации кончика электрода в латеральном поле гипоталамуса и вентромедиальном отделе таламуса. В других исследованных областях (преоптической области гипоталамуса, ядре передней комиссуры, вентральных отделах таламуса, внутренней капсуле, колене мозолистого тела, головке хвостатого ядра) наблюдается только фазный тип СР.

Следующий вопрос, который следует рассмотреть, касается соотношения у животных разных возрастов положительных, отрицательных и нейтральных точек в изучаемых структурах. В первые дни жизни у щенков выявляется больше нейтральных точек, но в некоторых случаях рассматриваемые реакции могут быть отнесены и к оборонительным. Так, у 3-дневных щенков принудительная стимуляция исследуемых структур сопровож-

дается эффектом «замирания» — щенок прекращает движения, подбирает под себя лапки, прижимает голову к полу камеры. При этом, однако, отсутствие попыток освободиться от действия тока не дает возможности с полным основанием рассматривать данную точку как отрицательную.

У 7-дневных щенков можно наблюдать в ответ на принудительную стимуляцию увеличение двигательной активности, круговые движения, голосовые реакции. Однако обучить щенков передвигаться в определенном направлении, чтобы избежать отрицательного воздействия, не удается, и поэтому нет достаточных доказательств оборонительного характера этой реакции. Лишь в возрасте 9—10 дней возникают эффекты, которые можно считать аверсивными. В ответ на стимуляцию щенок приостанавливается, пытается, отползает от педали, если цепь замыкается при нажатии на нее. К 18-му дню жизни оборонительные реакции становятся более выраженными и часто сопровождаются скулением. В возрасте 1,5—3 месяцев стимуляция некоторых точек вентрального отдела латерального гипоталамуса, заднего отдела гипоталамуса, преоптической области вызывает реакцию замирания: животные напрягаются, слегка приседают с поджатыми ушами и хвостом, пугливо оглядываются и фиксируют взгляд. При стимуляции некоторых точек в дорсолатеральной области гипоталамуса, вентральных отделах таламуса, колене мозолистого тела, внутренней капсуле наблюдается активная оборонительная реакция с попыткой вырваться из камеры, вставанием на задние лапы, лаем, кусанием проводов. При этом наблюдается длительное последствие с двигательным возбуждением, скулением, попытками уйти из камеры.

Один из существенных вопросов физиологии подкрепляющих систем мозга связан с выяснением их взаимоотношений с различными мотивациями, в том числе и пищевой. При исследовании этого вопроса были получены следующие результаты.

Щенок помещался в камеру, в которой находилась чашка с пищей и педаль для СР. Если голодный щенок вначале наталкивался в результате поисковой активности на пищу, то доминантным становилось ее потребление. Если же он замыкал цепь тока, доминантной становилась реакция СР. Таким образом, здесь нет активного выбора определенной деятельности, она возникает случайно в зависимости от того, какой раздражитель был первым. Спонтанный переход от одного вида деятельности к другому не наблюдался.

Если в промежутке между группами нажатий на педаль щенку предлагалась чашка с едой, то щенок на нее не реагировал. Однако после введения в ротовую полость щенка небольшого количества пищи происходило полное торможение СР и щенок переключался на лакание пищевой смеси. Сравнение количеств пищи, потребляемой в экспериментах с СР и без него, показывает недостоверность различий между этими показателями. Иначе ведут себя щенки 1,5—3-месячного возраста. В условиях

предоставления им чашки с едой и педали для СР они активно выбирают определенный вид деятельности. Из 11 щенков, находящихся в состоянии пищевой депривации, только 3 в начале опыта предпочитали еду, а 8 щенков начинали с СР. 3 щенка, вначале выбиравшие пищу, затем переключались на СР, а 8 щенков, выбиравших вначале педаль — на потребление пищи. Затем у всех животных наблюдалось чередование периодов потребления пищи и СР. При фазном характере СР можно отметить отсутствие подхода к чашке с едой на высоте СР и растормаживание реакции потребления пищи во время декремента СР. Принудительная стимуляция на фоне акта еды не оказывает на его протекание никакого влияния, так же как и контакт мордочки щенка с едой или введение ему пищевой смеси в ротовую полость во время СР не прерывают последнего. Более того, если вводится не пищевая смесь, а обычно отвергаемое вещество (например, раствор хирина), то оно не тормозит СР, а усиливает его.

Значительно возрастает также роль условнорефлекторных факторов, связанных с обстановкой эксперимента, действиями экспериментатора. Если на высоте СР поведение животного носит доминантный характер и внешние раздражители почти не влияют на него, то начало СР и периоды декрементов характеризуются возрастанием роли обстановочных сигналов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Малочисленность исследований реакции СР в онтогенезе определяется прежде всего трудностями методического характера. В настоящей работе использованы подходы, облегчающие незрелорождающемуся животному с ограниченными сенсорными возможностями, неразвитой локомоцией и отсутствием сформированных антигравитационных реакций выработку реакции СР (уменьшение площади камеры, использование камеры-качалки и др.). В этих условиях уже с самого начала исследования (на 3-дневных щенках) удалось зарегистрировать тенденцию к СР. Его неустойчивость можно объяснить различно: возможно, она отражает незрелость системы «вознаграждения», но нельзя исключить зависимость ее от несовершенства механизмов формирования условнорефлекторной деятельности. Уже в 7-дневном возрасте СР хорошо выражено, хотя и отличается от СР у щенков старшего возраста отсутствием четкого ритма. Труднее поддаются оценке реакции, которые можно отнести к отрицательным, однако к 9—10-му дню они становятся также достаточно четкими. Интересно, что возможность вызвать положительные и отрицательные реакции в разных структурах мозга при изменении позиции активного электрода всего на 0,5 мм. Этот факт свидетельствует о перекрывании зон «вознаграждения» и «наказания».

Представляет интерес прослеживание динамики СР в возрастном аспекте. Постепенно СР становится более четким по ритму, оно либо равномерно, либо группируется в циклы, характеризую-

ющиеся подъемами и падениями. Можно предполагать, что падения связаны с «насыщением», истощением или включением в реакцию стоп-точек.

Взаимоотношения СР и пищевых реакций в ходе индивидуального развития усложняются. В первый месяц жизни эти реакции протекают взаимонезависимо. В этом периоде, как и более позднем возрасте, можно лишь наблюдать интенсификацию СР на фоне пищевой депривации, что объясняется, вероятно, неспецифической общей активацией.

У щенков первой недели жизни паттерны пищевого поведения при СР нельзя, по нашему мнению, рассматривать как следствие связи между деятельностью пищевого центра и системой «вознаграждения». Скорее всего щенок использует для СР типичные для этого возраста двигательные стереотипы. Можно вместе с тем дифференцировать поиск, связанный с пищедобывательной реакцией и с СР. Кроме того, при локализации кончика электрода в бледном шаре и прозрачной перегородке наблюдаются паттерны движения, не свойственные пищевому поведению.

Более сложные взаимоотношения возникают у щенков старшей группы. Независимость протекания пищевых реакций и СР демонстрирует возможностью переключения СР на пищевую реакцию раздражением рецепторов полости рта пищей. Таким образом, смена доминант у щенков первого месяца жизни возможна при наличии достаточно сильного безусловнорефлекторного воздействия. У 1,5—3-месячных щенков таким путем сменить доминантную реакцию СР на пищевую не удастся. Однако у них растормаживание пищевой реакции происходит на фоне декремента СР. Таким образом, оба типа деятельности могут в определенных фазы и усиливать и ослаблять друг друга.

Обращает на себя внимание постепенное возрастание роли условнорефлекторных факторов. Особенно наглядно это демонстрируется начальным периодом опыта, в котором большую роль играет сигнал о включении стимулятора, обстановка опыта, поведение экспериментатора и другие внешние факторы. Лишь «вработавшись» в СР, щенок отключается от внешней обстановки, и СР приобретает черты доминанты.

Можно предположить, что в естественных условиях неспецифическое эмоциональное возбуждение, сочетаясь с различными проявлениями жизнедеятельности, «встраивается» в условнорефлекторные стереотипы, и роль его меняется в зависимости от перестройки последних. В таком случае эмоциональные состояния обладают пластичностью и отражают изменение сигнального значения различных факторов внешней и внутренней среды. По-видимому, так формируется в ходе индивидуального развития и связь между пищевым поведением и подкрепляющими системами мозга.

ВОЗБУДИМОСТЬ НЕЙРОНОВ СИСТЕМЫ ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВРЕМЕННЫХ СООТНОШЕНИЙ МЕЖДУ ИМПУЛЬСАМИ РАЗДРАЖАЮЩЕГО ТОКА

Вскоре после открытия Г. Ольдсом и П. Мильнером [Olds, Milner, 1959] феномена самостимуляции возник вопрос: в какой мере поведение животного, получающего награждающее раздражение мозга, зависит от примененных параметров электрического тока и к каким механизмам можно отнести наблюдаемые различия? Г. Дойтш [Deutsch, 1964] обратил внимание на тот факт, что на интенсивность самораздражения влияют не только такие факторы, как сила тока, частота и длительность импульсов или длина пачки, но также временные соотношения между импульсами.

По методике этого автора все импульсы в пачке были уложены парами с целью определения числа нажатий животным на педаль при разных интервалах между первым и вторым импульсами каждой пары. Вследствие укорочения этих интервалов интенсивность самостимуляции значительно снижалась и потом возвращалась к контрольным величинам, если применялись интервалы 0,8—1 с и больше. Такие результаты стали основой для вывода, что элементами, возбуждение которых играет ключевую роль в механизме самостимуляции, являются нейроны, отличающиеся рефрактерным периодом порядка 0,8—1 мс.

На основании дальнейших исследований с использованием других поведенческих методик (побежка по аллейке) возникла гипотеза, что два разных эффекта раздражения системы вознаграждения, мотивирующий и подкрепляющий, зависят от возбуждения разных нейрональных элементов. В первом случае преобладают тонкие немиелинизированные волокна, отличающиеся рефрактерным периодом порядка 1 мс, а в другом же — более крупные аксоны с рефрактерным периодом около 0,6 мс [Gallistel, 1973].

Такая интерпретация результатов поведенческих исследований вызвала ряд сомнений со стороны разных авторов. П. Сабо [Szabó et al., 1974] не удалось обнаружить морфологически предположенных Дойтшем крупных аксонов. В связи с этим наблюдаемую этим автором граничную длину интервала 0,8—1 мс можно считать как отражение латенции синаптической активации, а не только как эффект рефрактерного периода прямо раздражаемых током волокон [Szabó, 1973].

Во-вторых, еще Г. Дойтш заметил, что длина рефрактерного периода не является постоянной величиной, но зависит от напряжения раздражающего тока. Этим феноменом в последнее время подробно занимались Г. Еоманс и Г. Дэвис [Yeomans, Davis, 1975]. Наконец, было обнаружено [Yeomans, 1975], что диапазон интервалов, при которых происходит уменьшение интенсив-

ности самостимуляции, изменяется в зависимости от частоты раздражающих импульсов. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что сама только рефракция прямо раздражаемых элементов недостаточна для объяснения всех механизмов возбудимости системы вознаграждения, которые играют истинную роль в осуществлении феномена самостимуляции.

В работе А. Воквера и Б. Садовского [Wauquier, Sadowski, 1978], проведенной на собаках, вычислялась релятивная эффективность второго импульса, наступающего после 0,6 мс от конца первого импульса каждой пары и вследствие того попадающего в рефрактерный период прямо раздражаемых элементов, при разных частотах импульса в пачке. При пороговой силе тока эффективность второго импульса изменялась от 30% эффективности первого импульса при низких частотах (33 и 40 Гц) до 100% при частоте 200 Гц. На основании этих результатов можно полагать, что важная роль в осуществлении самостимуляции принадлежит сумматорным явлениям в нейронах системы вознаграждения, возникающим при определенных параметрах тока. В настоящей работе это предположение было проверено в поведенческих и электрофизиологических исследованиях.

Поведенческие исследования были проведены на 4 взрослых собаках-самцах. Каждой собаке было вживлено стереотаксическим методом 8 монополярных электродов в разные области системы вознаграждения. Животные были обучены нажимать на педаль для получения электрического раздражения мозга и наиболее эффективный электрод у каждой собаки был выбран для дальнейших исследований. Эффективность электрода определялась по следующим критериям: а) стабильный порог реакции, б) регулярная самостимуляция на протяжении нескольких опытов при неизменяемых параметрах, в) отсутствие аверсивных признаков и строгих моторных эффектов и г) отсутствие локальных и генерализованных эпилептических припадков.

Нажимая на педаль, собака включала пачку прямоугольных негативных импульсов, пропускаемых через емкость для уменьшения эффекта поляризации электродов. Импульсы в пачке были парными. Интервал от конца импульса каждой пары, называемого импульсом С (от английского conditioning pulse), до начала второго импульса, называемого импульсом Т (testing pulse), считался внутривпарным (С—Т) интервалом, тот же от начала первого импульса (С) каждой пары до начала первого импульса очередной пары считался межпарным (С—С) интервалом. Изучалось 5 разных частот: 33, 40, 50, 67, 100 Гц, соответствующих межпарным интервалам 60, 50, 40, 30, 20 мс. Длина пачки контролировалась цифровым счетчиком по количеству пар импульсов. В первом варианте пачка, вызванная каждым нажатием, длилась около 0,5 с и содержала при вышеуказанных частотах соответственно 9, 10, 13, 17 и 25 пар импульсов, в другом же варианте пачка независимо от частоты импульсов была составлена всегда из 9 пар. Внутривпарные интервалы изменялись от 0 мс

до длины, соответствующей половине межпарного интервала, т. е. 30, 25, 20, 15 и 10 мс (интервал 0 мс значит, что второй импульс наступает непосредственно после первого импульса либо длина первого импульса удвоена за счет отсутствия второго импульса). Тестировались следующие интервалы: 0,0, 0,5, 0,1, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,1, 5,2 и 5 мс, которые были применены в изменяющемся из опыта в опыт порядке. В начале и в конце опыта была проверена интенсивность самостимуляции при стандартном интервале, равном половине межпарного интервала. Две отдельные серии опытов были сделаны с длиной импульса 0,1 и 0,2 мс.

Перед каждым опытом была определена пороговая сила тока, достаточная для подкрепления стабильной реакции самораздражения за 3 мин. В течение всего опыта ток был на уровне несколько выше порога, но так, что вследствие выключения всех вторых (Т) импульсов (или снижения частоты импульсов наполовину) реакция животного угасала. При каждом тестированном интервале собаке была дана возможность получить раздражение мозга за 3 мин. После 3 мин реакция была угашена путем выключения тока. Разные способы применялись для того, чтобы собака начала нажимать педаль. У двух животных это получалось после одно- или многократного применения электрического раздражения мозга экспериментатором, в других же случаях собаки приступали к нажатиям на какой-то звук или вследствие прикосновения педали к морде собаки. Время самостимуляции при каждом интервале измерялось после первого нажатия собакой на рычаг. На рис. 145 представлены результаты, полученные у одной собаки, когда нажатие на педаль вызывало пачку, составленную из 9 пар импульсов. При низких частотах с межпарными интервалами 60 и 50 мс животное прекращало самостимуляцию, когда применялись внутрипарные интервалы короче 0,8—1 мс. Тогда поведение собаки напоминало случаи, когда все вторые импульсы в пачке были выключены.

Вследствие увеличения частоты импульсов (т. е. укорочения межпарных интервалов до 40 и 30 мс) диапазон внутрипарных интервалов, при которых животное прекращало самостимуляцию, оказался сокращенным. Собака продолжала нажимать на педаль и при очень кратких интервалах (0 и 0,05 мс), и при интервалах с другой стороны диапазона (0,4—0,8 мс). При межпарных интервалах 20 мс уже трудно было выявить различия во влиянии тестированных внутрипарных интервалов на самостимуляцию. Также вследствие усиления тока снижение самостимуляции в диапазоне кратких внутрипарных интервалов было выражено слабее.

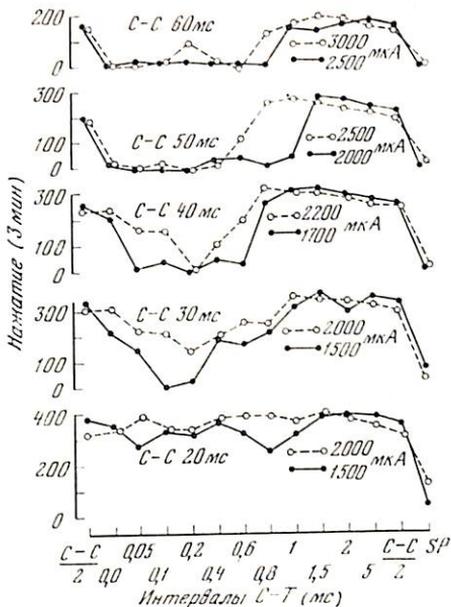
Подобные результаты были получены и тогда, когда электрическое раздражение мозга вследствие нажатия на рычаг продолжалось около 0,5 с независимо от частоты импульсов. Рис. 146 представляет усредненные данные, полученные у 4 собак. При длинных межпарных интервалах (60 и 50 мс) наблюдалось по-прежнему давление самостимуляции в диапазоне внутрипарных интерва-

Рис. 145. Интенсивность самостимуляции у одной собаки, выраженная числом нажатий на рычаг за 3 мин при надпороговой силе тока (сплошная линия) и при токе на 500 мкА выше (прерывистая линия)

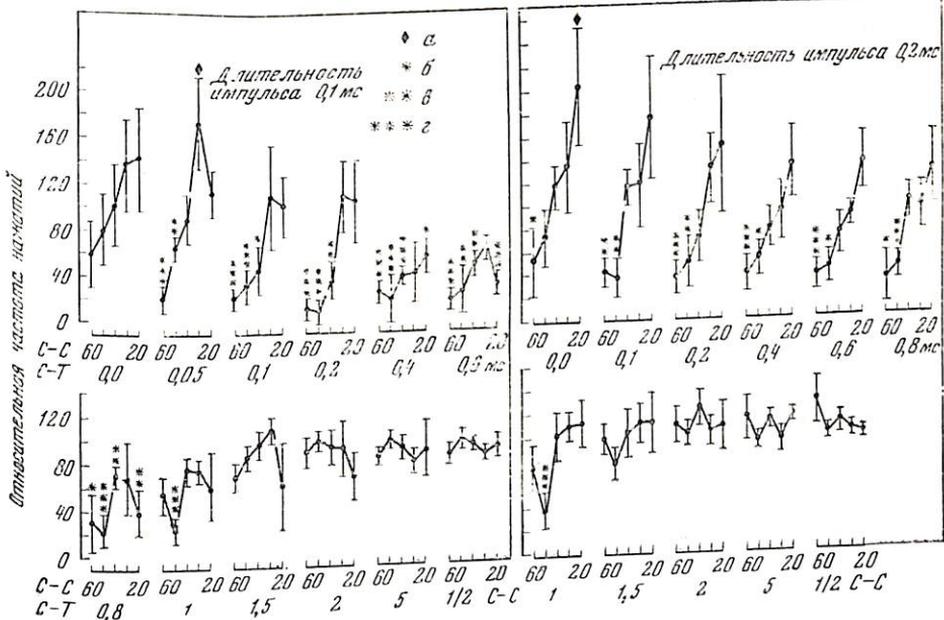
C—C — межпарные интервалы; C—C/2 — внутрипарные интервалы, равные половине межпарного интервала; SP (single pulse) — выключены все вторые импульсы; нажатие на педаль вызывало пачку — 9 пар импульсов длительностью 0,1 мс

Рис. 146. Средняя относительная интенсивность самостимуляции ± стандартная ошибка у 4 собак в зависимости от межпарных (C—C) и внутрипарных (C—T) интервалов

1/2C—C — стандартный внутрипарный интервал, равный половине межпарного интервала, тестированный в конце опыта; интенсивность самостимуляции выражена процентом числа нажатий при каждом внутрипарном интервале по отношению к числу нажатий при стандартном интервале в начале опыта; средняя относительная интенсивность самостимуляции при данном внутрипарном интервале достоверно выше (a—



$P < 0,05$) и достоверно ниже (б — $P < 0,05$, а — $P < 0,01$, з — $P < 0,005$) интенсивности при стандартном интервале в конце опыта (по одностороннему тесту t)



лов от 0 до 0,8—1 мс. Параллельно с сокращением межпериодических интервалов краткие внутрипериодические интервалы (0—0,2 мс) стали более эффективны для подкрепления реакции, так что частота нажатий иногда превышала частоту при стандартном интервале (равным половине межпериодического интервала). Влияние частоты импульсов на эффективность электрического раздражителя при кратких внутрипериодических интервалах было тоже обнаружено в случае применения импульсов длиной 200 мкс. Как видно из рис. 146, это влияние наблюдалось во всем диапазоне от 0 до 1 мс.

Полученные нами в поведенческих опытах данные позволяют думать, что в механизме награждающего действия тока истинная роль принадлежит сумматорным явлениям, которые зависят от частоты импульсов. Природу этих явлений мы пытались более подробно изучать в электрофизиологических исследованиях.

Электрофизиологические исследования были проведены на кошках, анестезированных альфа-хлоралозой, парализованных фляксидилом и искусственно вентилированных. Раздражающие электроды вводились в три структуры на протяжении катехоламинергических путей, входящих в состав системы вознаграждения: в преоптическую область, дорсально-латерально от nucleus interpeduncularis, т. е. в ядро A-10 по номенклатуре Унгерштедта [Ungerstedt, 1971], и в substantia nigra. Биоэлектрическая активность отводилась внеклеточно от нейронов латерального гипоталамуса при помощи стальных микроэлектродов.

В ранее выполненной работе Б. Садовского [Sadowski et al., 1976] мы обнаружили два основных типа реакции гипоталамических нейронов на раздражение указанных выше структур: 1) активацию спонтанно неактивных или малоактивных клеток и 2) сложный комплекс, составленный из прекращения спонтанной активности, после которого часто наступало кратковременное учащение разрядов типа rebound. В настоящих исследованиях применялись разные интервалы между раздражающими импульсами с целью определения зависимости нейронного ответа от этих интервалов.

Рефрактерный период прямо раздражаемых элементов удалось нам определить в тех случаях, когда раздражающий и отводящий электроды находились на одном нейроне. На рис. 147 показаны эффекты раздражения парой импульсов области ядра A-10. При интервале между импульсами длиннее 0,8 мс потенциал действия появлялся на оба импульса, при интервале же короче 0,8 мс второй импульс оказался неэффективным. Другой пример также представлен на рис. 148. Здесь критическим интервалом для ответа на второй импульс оказалось расстояние 1 мс. Измеренные нами рефрактерные периоды соответствуют данным, опубликованным в литературе [Rolls, 1971, 1972].

Регистрация ответов одного нейрона на раздражение другого нейрона позволяла наблюдать явления транссинаптического характера. Как показано на рис. 149, потенциал действия появлялся на один импульс, применяемый с силой тока 220 мкА (SP

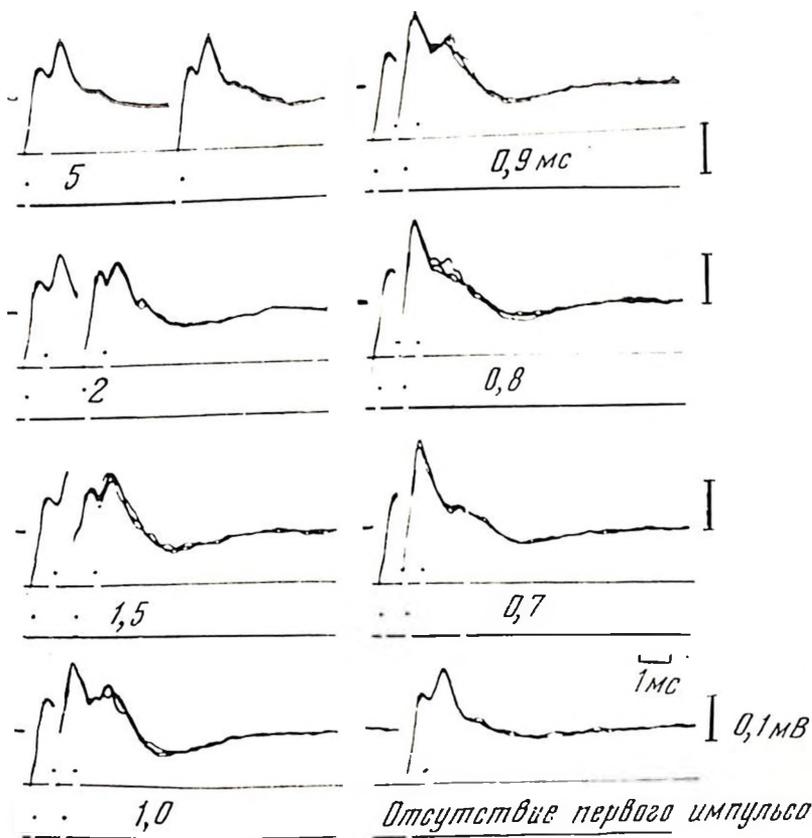


Рис. 147. Потенциалы действия нейрона латерального гипоталамуса, вызванные раздражением области и ядра А — 10

Отметка импульсов находится на нижнем канале под каждым потенциалом; числами означены интервалы от конца первого до начала второго импульса; каждая запись составлена из 5 или 6 потенциалов, наложенных друг на друга

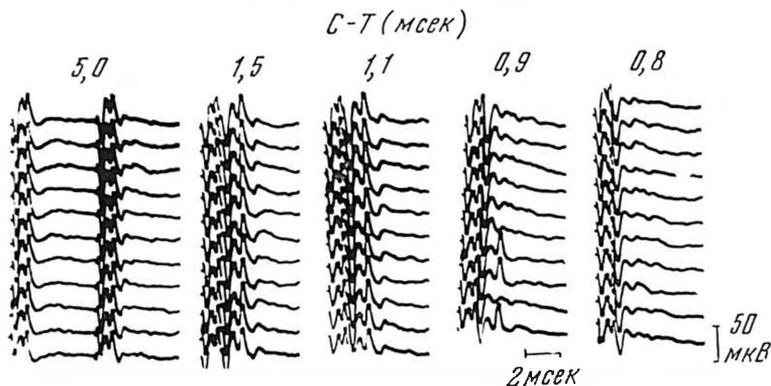


Рис. 148. Потенциалы действия, полученные так же, как на рис. 147

C-T — длина интервала между импульсами

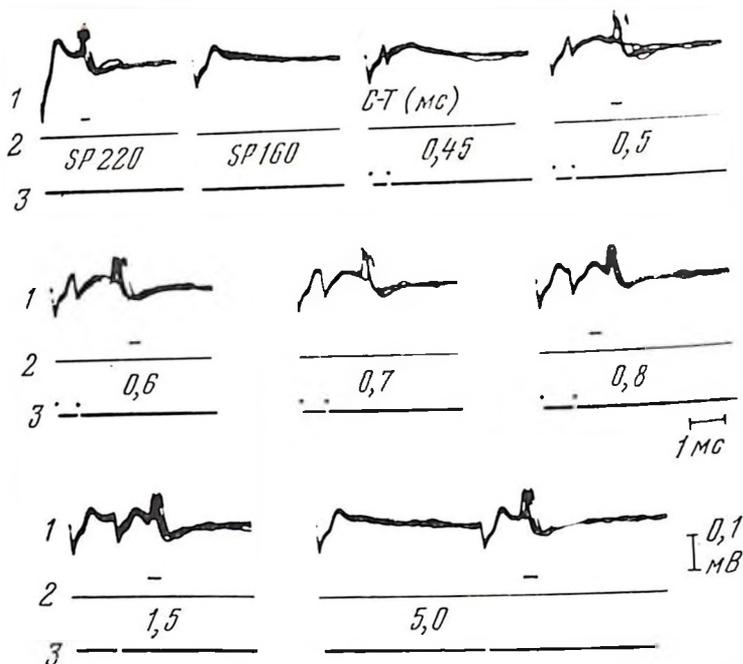


Рис. 149. Потенциалы действия (1), вызванные одним импульсом (SP) с силой тока 220 (SP 220) и 160 (SP 160) мкА и двумя импульсами с силой тока 160 мкА при указанных интервалах между импульсами (C—T)

2 — стандартные прямоугольные импульсы, возникшие вследствие пропуска потенциалов через триггер; 3 — отметка раздражающих импульсов; электроды находились в тех же структурах, что на рис. 147

220), однако при токе, сниженном до 160 мкА (SP 160), этот импульс оказался неэффективным. По данным классической нейрофизиологии можно судить, что эффективность более сильного тока была связана с феноменом пространственной суммации. Вследствие применения пары импульсов с током 160 мкА потенциал действия появлялся на второй импульс, но только в определенном диапазоне длины интервала. При интервалах от 0,5 до 0,7 мс этот потенциал выступал только на некоторые повторения раздражителя, при более кратких же совсем отсутствовал. Начиная от интервала 0,8 мс, потенциал действия выступал регулярно. В случае, представленном на рис. 150, наблюдалось постепенное улучшение эффективности раздражителя с удлинением от 0,8 до 2 с.

Кроме простых ответов, составленных из одного потенциала действия, наблюдались нами тоже сложные реакции, в состав которых входило несколько потенциалов. Пример такого сложного ответа показан на рис. 151. Видна реакция на пару импульсов со стороны нескольких нейронов, находящихся вблизи кончика микроэлектрода. Один импульс длиной 0,1 мс был неэффективен. Тот же импульс длиной 0,2 мс (или в наших опытах двойной импульс длиной 0,1 мс с интервалом 0 мс) вызывал нерегулярный

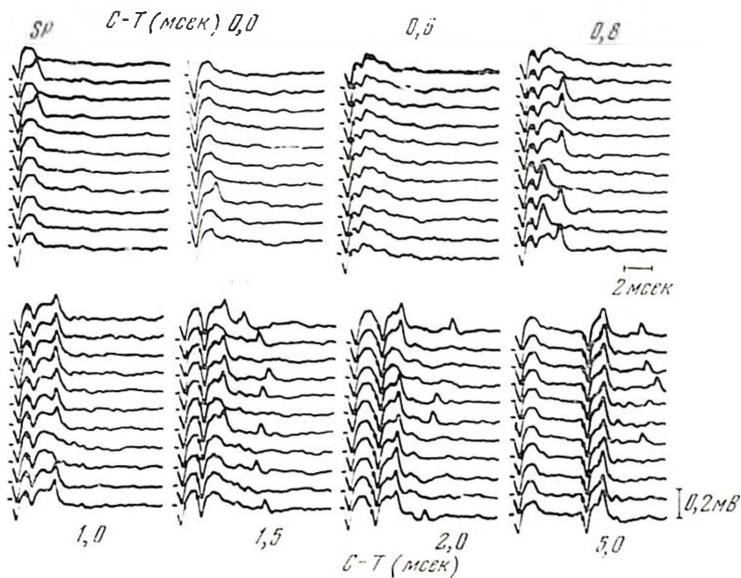


Рис. 150. Потенциал действия, вызванный раздражением парой импульсов C—T — интервал между импульсами; SP — один импульс; электроды находились в тех же структурах, что на рис. 147.

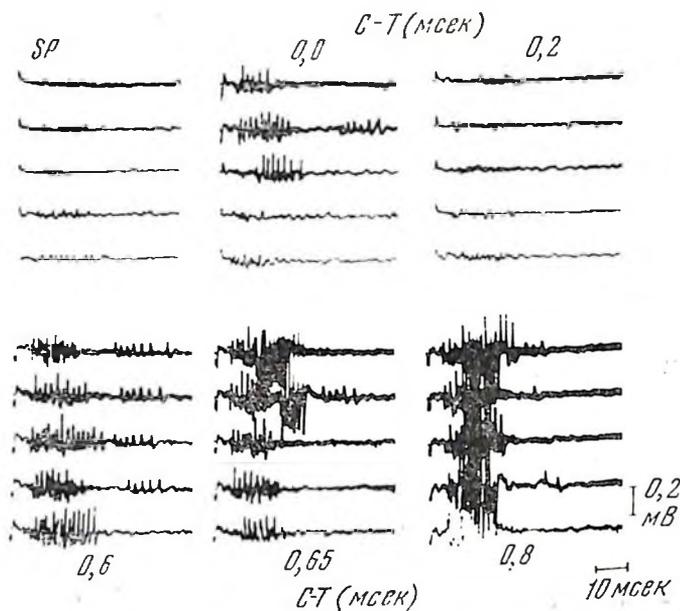


Рис. 151. Комплексный ответ группы нейронов латерального гипоталамуса на раздражение области ядра 4 — 10 парой импульсов
 Обозначения те же, что на рис. 150

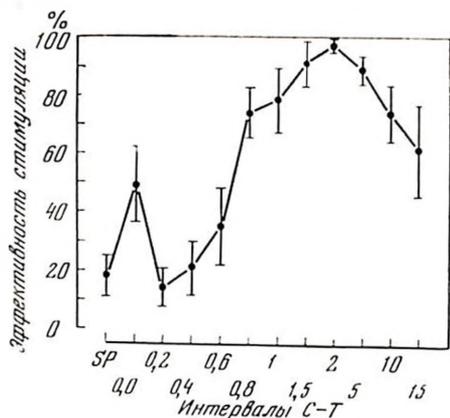


Рис. 152. Эффективность раздражения парой импульсов структур базальной части переднего мозга и мозгового ствола в вызывании возбудительного ответа со стороны клеток латерального гипоталамуса у кошек

Эффективность выражена процентом раздражений, на которые появились ответ, по отношению к общему числу раздражений при данном интервале между импульсами (C-T); SP — раздражение одним импульсом; представлены усредненные данные из 8 наблюдений ± стандартные ошибки

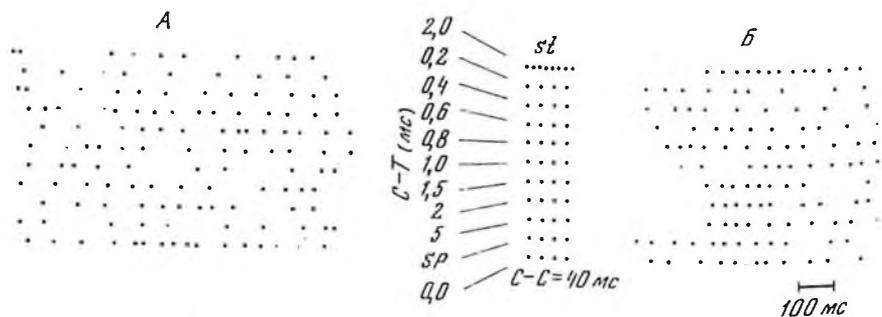


Рис. 153. Запись электрической активности клетки латерального гипоталамуса методом яркостной модуляции

Каждый потенциал действия, пропускаемый через триггер, формирует стандартный прямоугольный импульс (ср. рис. 149, отведение 2); А — контроль; Б — прекращение активности нейрона вследствие раздражения substantia nigra серией, составленной из 4 пар импульсов; C-C — межпарные интервалы, C-T — внутрипарные интервалы; SP — удалены все вторые импульсы

ответ со стороны одного нейрона. Полная и регулярная активация целой группы клеток наблюдалась только вследствие удлинения интервала между импульсами выше 0,6–0,8 мс.

На рис. 152 представлены усредненные данные из всех опытов с возбудительными ответами. Как показано, эффективность пары импульсов в вызове простых или сложных ответов была выше эффективности одного импульса при интервале между импульсами 0 мс и в диапазоне от 0,8 до 15 мс. В случае применения более длинных интервалов реакции клеток стали нерегулярны, но иногда сохранялись при интервалах 20 или 30 мс.

В отличие от возбудительных эффектов, вызываемых одной парой импульсов, прекращение спонтанной активности нейронов латерального гипоталамуса наблюдалось только вследствие прекращения серии, составленной из нескольких пар. На рис. 153 представлена запись активности нейрона методом dot-display, в котором каждая точка соответствует одному потенциалу действия.

Срок задержки разрядов клетки вследствие укорочения внутрипарных интервалов оказался сокращенным по сравнению со стандартным интервалом, равным половине межпарного интервала. Восстановление полного эффекта происходило постепенно вместе с удлинением внутрипарных интервалов от 0,8 до 1,5 мс.

Полученные нами результаты свидетельствуют о способности нейронов системы вознаграждения к суммированию эффектов действия достаточно отдаленных друг от друга импульсов.

По классической нейрофизиологии различаются два вида временной суммации в нейронах. Один вид — это так называемая локальная суммация потенциала (*local potential summation*) из-за электротонической суммации подпороговой деполяризации мембраны клетки вследствие действия двух импульсов, разделенных небольшим интервалом. Другой вид — это суммация транссинаптического характера двух EPSP, вызванных вследствие возбуждения двумя импульсами пресинаптического нейрона. Для осуществления этой суммации интервал между импульсами должен быть длиннее рефракции прямо раздражаемого нейрона, но короче времени, после которого из-за снижения EPSP суммация уже невозможна.

Можно допустить, что суммация подпороговых электротонических эффектов имеет место на периферии электрического поля, где сила тока недостаточна для вызывания потенциала действия, но достаточна для подпороговой деполяризации. При очень кратких внутрипарных интервалах деполяризация, вызванная первым импульсом, еще достаточно высока для того, чтобы суммироваться с деполяризацией, вызванной вторым импульсом, и развиться в потенциал действия (*action potential-spike*). При определенной частоте повторения пар интервалы между вызванными в пресинаптическом нейроне потенциалами действия могут стать оптимальными для осуществления транссинаптической суммации и передачи возбуждения к дальнейшим областям системы вознаграждения. Такой механизм может объяснить эффективность раздражителя с краткими внутрипарными интервалами при соответственно сокращенных межпарных интервалах. По полученным нами данным в поведенческих опытах можно судить, что эффект локальной суммации потенциала сильнее выражен при более длинных импульсах.

С другой стороны, постепенное улучшение самостимуляции при удлинении внутрипарных интервалов в пределах от 0,6 до 1,5 мс свидетельствует о морфологической гетерогенности системы вознаграждения. Таким образом, при определенных длинах этих интервалов могут быть возбуждены группы нейронов, отличающиеся разным рефрактерным периодом или разной латенцией синаптической активации.

ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ ПРИ САМОСТИМУЛЯЦИИ НЕКОТОРЫХ ЛИМБИЧЕСКИХ СТРУКТУР МОЗГА

Обнаружению в головном мозге зон положительной самостимуляции, как известно, положили начало опыты Г. Олдса, в которых проявилось стремление крыс к тому участку экспериментальной обстановки, где они получали электрическое раздражение мозга [Олдс, 1963]. В дальнейшем для точной количественной оценки эффекта подкрепления при самостимуляции была разработана методика нажатия на педаль [Olds, Milner, 1954], которой пользуются большинство исследователей, изучающих это явление.

Однако за последнее время появились работы, где высказывается предположение, что частота нажатия на педаль по схеме непрерывного подкрепления неадекватно отображает подкрепляющие свойства изучаемой структуры [Atrens, 1970; Hodas, Valenstein, 1962; Valenstein, 1964; Valenstein, Beer, 1962]. Было показано [Hodas, Valenstein, 1962], что, если животному предоставить выбор раздражаемой структуры и интенсивности раздражения, оно выбирает не ту структуру и не ту интенсивность, которые давали наибольшую частоту нажатия на педаль. Это обстоятельство дало повод для внесения некоторых изменений в традиционную методику самостимуляции [Павлыгина и др., 1975; Anguan, 1978; Navkins, Pliskoff, 1964], а также для применения других методик, не пользующихся инструментальной реакцией нажатия на педаль [Хананашвили, Петров, 1974; Atrens, 1970]. Таким образом, в настоящее время для изучения самораздражения применяются две группы методик: «манипуляторные» (нажатие на педаль) и «локомоторные» (перемещение животного для включения или выключения раздражения).

Мы пользовались методикой [Хананашвили, Петров, 1974], относящейся ко второй, «локомоторной» группе, так как она наиболее удобна для наблюдения поведения животного как во время обучения самораздражению, так и при дальнейшем осуществлении им этого процесса, а также для нейрофизиологического анализа явления самостимуляции.

МЕТОДИКА

Работа выполнена на 24 взрослых кошках в условиях хронического эксперимента.

Под нембуталовым наркозом животным стереотаксически вживлялись константановые электроды диаметром 200 мкм в область прозрачной перегородки, латерального гипоталамуса и дорсального гиппокампа. Через 7 дней после операции вживления электродов животные брались на опыт.

Экспериментальная обстановка представляет собой огороженное проволочными сетками пространство (манеж) площадью 2,25 м², где кошка перемещается свободно. Пол манежа разделен

на 9 квадратов, к любому из которых можно подключить стимулирующую аппаратуру таким образом, что кошка, ступив на этот квадрат, запускает раздражение определенной структуры мозга. Раздражение продолжается беспрерывно, пока животное находится на этом квадрате, и отключается, как только оно переходит на соседний, нейтральный квадрат. Раздражение всех структур производилось прямоугольными импульсами частотой 100 имг/с, продолжительность импульса — 0,3 мс, сила тока — 0,1—1 мА.

Для определения локализации электродов после окончания опытов животные забивались и мозг перфузировался 10% раствором формалина. На замораживающем микротоме делались срезы толщиной 75 мкм и окрашивались методом Ниссля.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИИ

Большинство животных, помещенных впервые в манеж, начинает беспокойно ходить по нему, много раз ступая на раздражающий квадрат и получая при этом кратковременное (соответствующее времени пребывания на квадрате) раздражение одной из изучаемых структур мозга. Как правило, животное не сразу меняет свое поведение. При раздражении перегородки в первый день кошки задерживаются на раздражающем квадрате не дольше 20—30 с, но на 3—5-й день опыта, побывав за это время от 20 до 30 раз на раздражающем квадрате, уже отчетливо выявляется «предпочтение», оказываемое животным раздражающему квадрату (рис. 154). Как указывалось в методике, пока животное остается на раздражающем квадрате, оно все время получает раздражение соответствующей структуры и прекратить раздражение может, только переместившись на нейтральный квадрат. При самораздражении перегородки, начиная с третьего-четвертого опытного дня, кошки больше времени проводят на квадрате раздражения, чем на остальных 8-и нейтральных квадратах, вместе взятых. В течение одного опыта, который длится 2—3 ч, животное несколько раз посещает квадрат, включающий раздражение этой структуры. Через несколько минут после включения раздражения кошка начинает чистить себя: «умывать» лапами мордочку и лизать шерсть на туловище. Это длится минутами и повторяется несколько раз в течение раздражения. Остальное время животное спокойно сидит на раздражающем квадрате, спит или дремлет. Такое состояние продолжается чаще всего 25—30 мин, после чего животное перемещается на нейтральные квадраты, ходит по ним, задерживаясь на некоторых, но не дольше 5—10 мин, и возвращается к самостимуляции 2 или 3 раза за опыт.

Несколько отличается от описанного поведение кошек при раздражении латерального гипоталамуса. В начале первого опыта животное, случайно ступив на раздражающий квадрат, тут же переходит на другие. Получив несколько раз раздражение гипоталамуса в течение 15—20 с, оно уже в тот же день начинает самостимулироваться, но в отличие от перегородки самораздражение

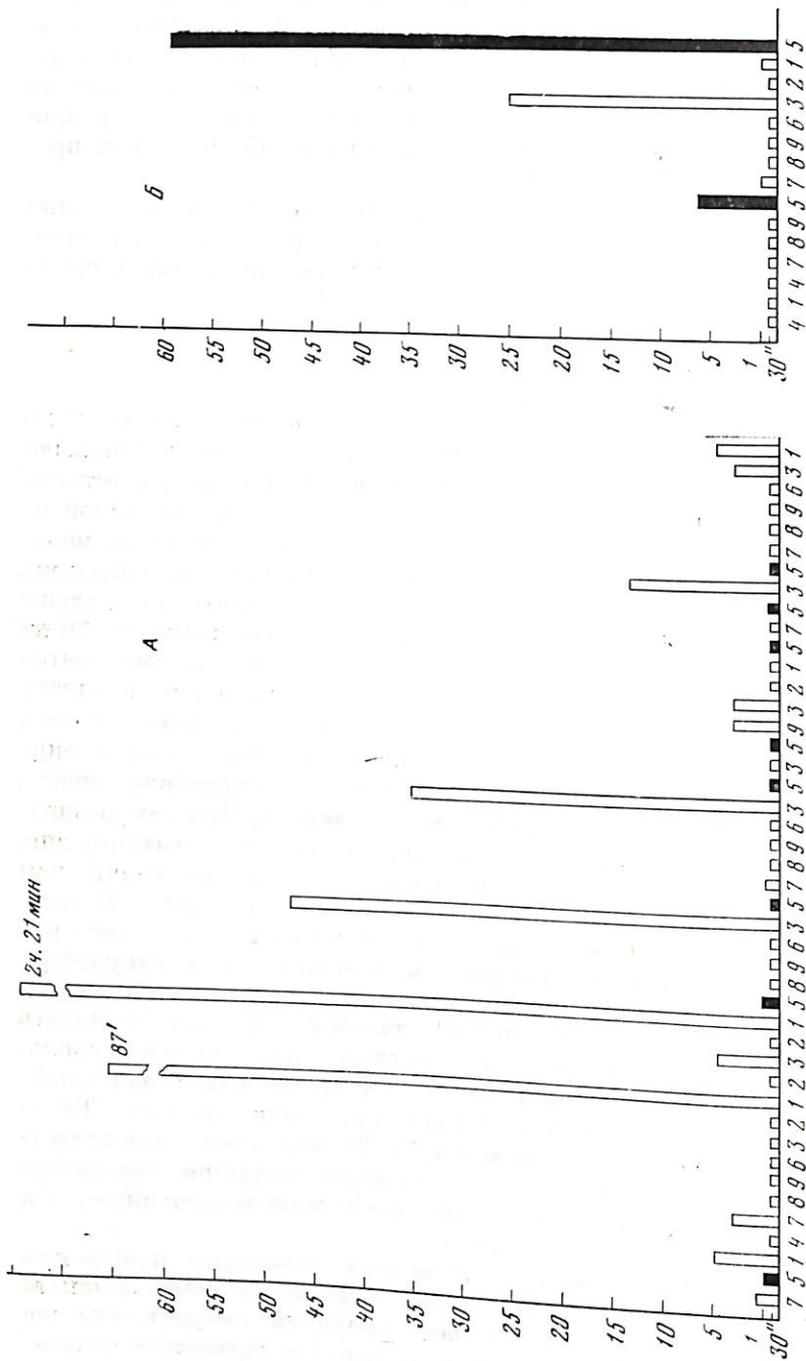


Рис. 154. Процесс выработки пространственного условного рефлекса на раздражение перегородки

А — до выработки рефлекса; Б — первый день предъявления рефлекса; ордината — время (мин), в течение которого кошка находится на каждом квадрате; абсцисса — номера квадратов на полу манежа; белые столбики — время пребывания

животных на нейтральных квадратах; черные столбики — время, проведенное на раздражающем квадрате (самостоятельно)

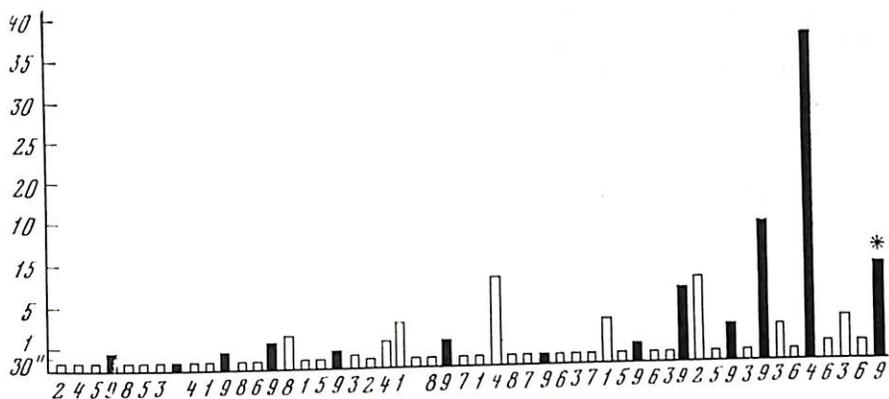


Рис. 155. Выработка пространственного условного рефлекса при раздражении гипоталамуса

Первый день опытов. Обозначения те же, что на рис. 154

латерального гипоталамуса длится не так долго. Посидев на квадрате гипоталамуса 5—6 мин, кошка переходит на нейтральный, но скоро возвращается к раздражению, и это повторяется много раз за опыт (рис. 155).

Самораздражение дорсального гиппокампа также начинается только после того, как кошка побывает на раздражающем квадрате 20—30 раз. После этого более 50% всего времени эксперимента кошки проводят на квадрате гиппокампа и только 50% и менее — на всех 8 нейтральных квадратах, взятых вместе.

Изучение поведения кошек с момента помещения их в манеж вплоть до сформирования поведения, обесчелывающего самости-муляцию определенной структуры, указывает, что посещение животными квадрата, включающего раздражение этих структур, носит условнорефлекторный характер. Действительно стремление животных к раздражающему квадрату есть нечто иное, чем пространственный условный рефлекс, подкрепляемый электрическим раздражением мозга.

Это предположение подтверждается дальнейшими опытами, где производилась переделка или угашение условнорефлекторного хождения к данному квадрату: после того как животное начинало чаще других квадратов задерживаться на квадрате, раздражающем перегородку или латеральный гипоталамус, раздражение данной структуры подключалось к какому-нибудь другому квадрату, ранее нейтральному. Сразу по помещении в манеж животное, как обычно, направлялось к старому квадрату самораздражения, и хотя раздражение и не включалось, оно сидело там так же долго, как раньше, а иногда и дольше. Одна кошка засыпала на нем и спала в течение 3 ч, а другая — в течение 5 ч. Обычно переделка пространственного условного рефлекса происходит быстро, в течение 1 или 2 опытных дней. После отключения раздражения данной структуры с квадрата, к которому уже выработался простран-

венный условный рефлекс, конка 2 или 3 раза возвращается к нему, но, не получая раздражения, проводит на нем все меньше времени. Одновременно, побывав несколько раз на новом раздражающем квадрате, она перемещается сюда и совсем или почти совсем не посещает старый квадрат (рис. 156). Таким образом, угашение одного условного рефлекса и выработка нового протекают параллельно. После этого даже при принудительном переме-

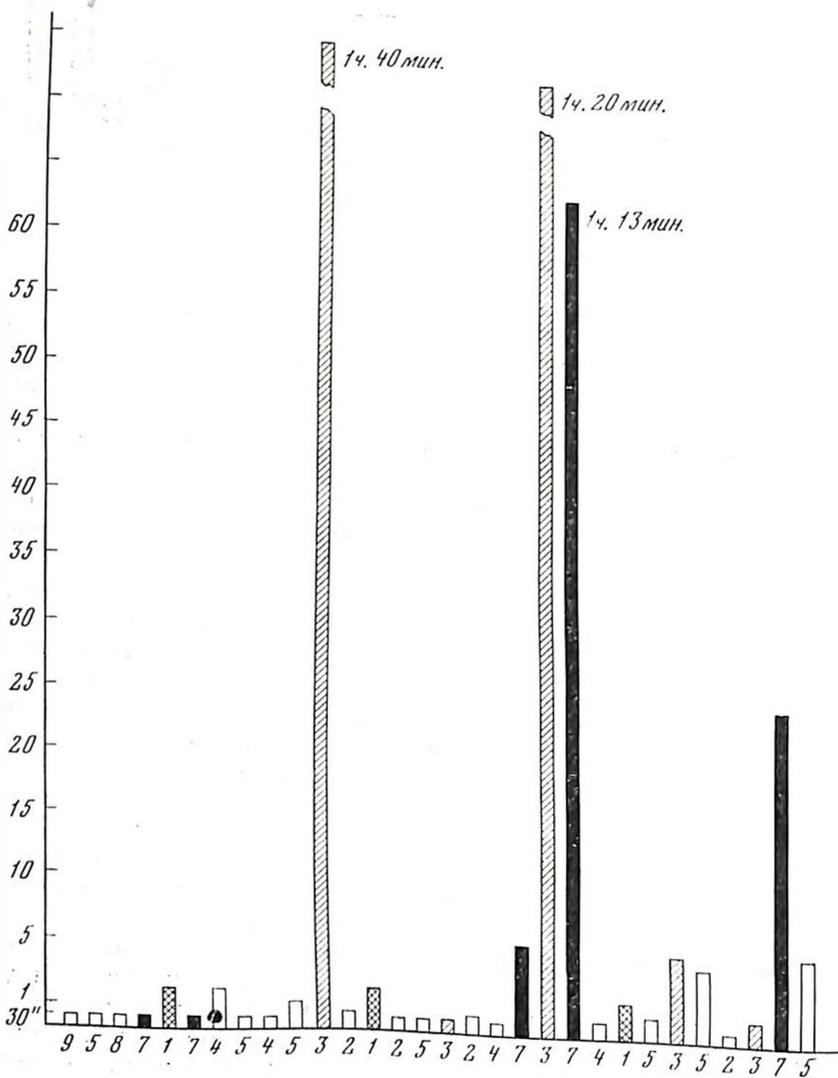


Рис. 156. Переделка пространственного условного рефлекса на раздражение перегородки

Заштрихованные столбики — время пребывания на квадрате, откуда отключено раздражение; черные столбики — время пребывания на новом раздражающем квадрате; белые — пребывали на нейтральных квадратах

нении с раздражающего на старый квадрат она сразу же возвращается обратно (рис. 157). При угашении пространственного условного рефлекса раздражающий квадрат отключается от системы раздражения, и все 9 квадратов на полу остаются нейтральными. В такой ситуации животное, посетив несколько раз квадрат самостимуляции и не получив раздражения, приходит в сильное возбуждение. Оно ходит по манежу, вьовь и вьовь возвращаясь к квадрату, где раньше получало раздражение, но задерживается на нем все меньше, карабкается по сетке и неоднократно пытается выпрыгнуть из манежа, так что в конце концов экспериментатор бывает вынужден прервать опыт.

В следующей серии опытов животным предоставлялся выбор самораздражения двух структур: после того как убедительно выявлялось стремление к квадрату, раздражающему одну структуру, к другому подключалось раздражение другой структуры. В наших опытах первой структурой самораздражения служил латеральный гипоталамус и после к этому присоединялось раздражение перегородки. Как уже отмечалось, кошки быстро обучаются распознавать квадрат, где получают раздражение гипоталамуса, и в течение опыта часто посещают его. После введения квадрата, раздражающего перегородку, кошки, несколько раз случайно

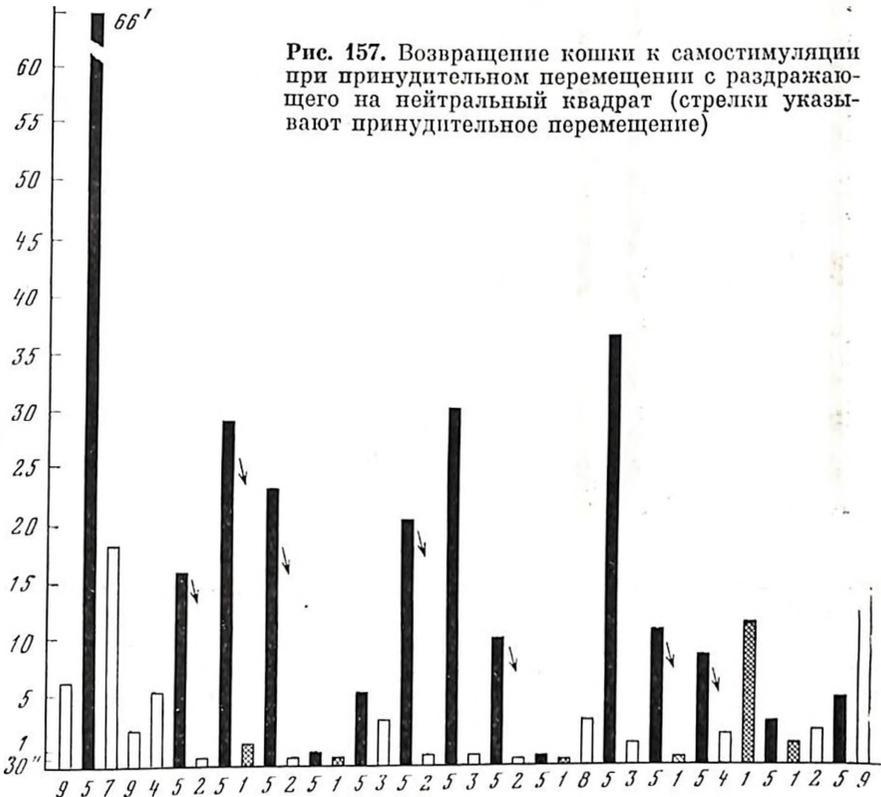


Рис. 157. Возвращение кошки к самостимуляции при принудительном перемещении с раздражающего на нейтральный квадрат (стрелки указывают принудительное перемещение)

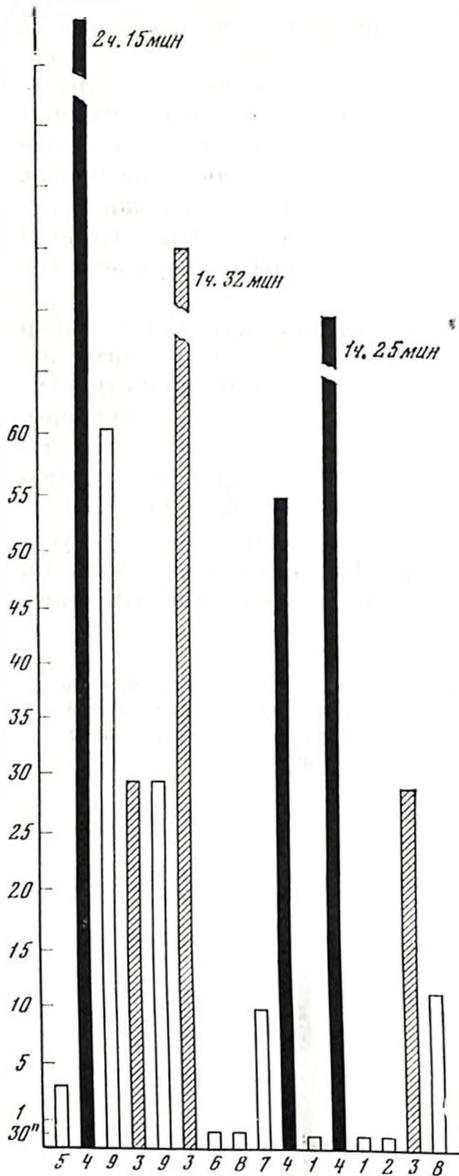


Рис. 158. Самостимуляция латерального гипоталамуса и перегородки в одном опыте

Черные столбики — время самостимуляции септума; заштрихованные столбики — время самостимуляции гипоталамуса

ступив на этот квадрат и получив раздражение перегородки, понемногу начинают самостимулировать эту структуру. На 4—5-й день введения раздражения перегородки животные уже как бы распределяют все время, отпущенное на опыт, между раздражением перегородки и гипоталамуса, почти не задерживаясь на нейтральных квадратах. Однако в этих опытах уже видно, что они больше времени уделяют самостимуляции перегородки, чем гипоталамуса (рис. 158).

Еще через день-два становится ясным, что 60% всего времени, отпущенного на опыт, животное отдаст самостимуляции перегородки, 20% — самостимуляции гипоталамуса, а 20% времени проводит на нейтральных квадратах.

Подобная картина развивается при одновременной самостимуляции перегородки и дорсального гиппокампа. Если раздражение гиппокампа вводится после установившейся самостимуляции перегородки, животные в течение нескольких дней занимаются самостимуляцией гиппокампа параллельно с самостимуляцией перегородки, но вскоре перестают посещать квадраты гиппокампа, ограничиваясь раздражением одной перегородки.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Позитивные, подкрепляющие свойства мозговой стимуляции уже Г. Олдсом [Olds, 1963] уподоблялись условному положительному подкреплению, однако при изучении феномена самостимуляции общепринятым

способом нажатия на педаль учитываются данные, полученные после образования инструментального условного рефлекса, а подробности становления этого рефлекса не принимаются во внимание. Между тем изучение особенностей образования условного рефлекса при подкреплении электрическим раздражением той или иной структуры, протекания его угашения или переделки может дать основание для суждения не только о подкрепляющих свойствах данной структуры, но и о ее участии в процессах памяти.

Результаты данной работы показали, что выработка пространственного условного рефлекса, подкрепляемого электрическим раздражением мозга, происходит в рамках закономерностей классических условных рефлексов, однако своеобразный характер подкрепления обуславливает некоторые особенности протекания этого рефлекса.

После того как электрическое раздражение перегородки или латерального гипоталамуса несколько раз застает животное в определенном месте экспериментальной обстановки, пребывание на этом участке пространства (точному восприятию которого способствует разделенный на квадраты пол) связывается с положительной эмоцией, возникающей при электрическом раздражении мозга. В дальнейшем уже экспериментальная обстановка служит условным сигналом, запускающим условнорефлекторное передвижение животного к раздражающему квадрату. Для выработки такого пространственного условного рефлекса, подкрепляемого раздражением различных структур лимбической системы, требуется различное время, неодинаковое количество совпадения мозговой стимуляции с пребыванием на определенном квадрате. Раздражая латеральный гипоталамус током 1 мА, условнорефлекторное хождение к раздражающему квадрату вырабатывается в первый же день после 5—6 сочетаний, тогда как при раздражении перегородки той же силой тока для выработки этого рефлекса требуется 2 или 3 дня, в течение которых животное не менее двух десятков раз посещает раздражающий квадрат. Мы предполагаем, что это различие в скорости обучения самораздражению более достоверно указывает на разницу в подкрепляющих свойствах самостимуляции перегородки и латерального гипоталамуса, чем частота нажатия на педаль.

Нельзя не обратить внимания на скорость, с которой образуется и почти сразу упрочивается такой рефлекс. Если сравнить наши данные со скоростью выработки пищедвигательного условного рефлекса у кошек, где выработку рефлекса сильно облегчает наличие условного стимула, а также то обстоятельство, что количество кормушек, которые следует отдифференцировать, всегда намного меньше, чем квадратов на полу манежа, становится ясно, что подкрепляющая сила самостимуляции мозга намного превосходит силу пищевого подкрепления.

Так же быстро, за один опытный день, происходит переключение животного с одного квадрата на другой, когда раздражение мозга перенесено туда. Сравнительно затягивается только процесс

угашения, когда животное ни на одном квадрате не получает раздражения мозга. Тогда оно много раз возвращается к квадрату, откуда запускалось раздражение, и отсутствие возможности самостимуляции приводит ее в сильное возбуждение.

И. С. Бериташвили [Беритов, 1969; Бериташвили, 1974] неоднократно отмечал огромную роль эмоций как для условнорефлекторной, так и для других видов памяти. Чем сильнее эмоциональное возбуждение, развивающееся при воздействии внешних или внутренних стимулов на организм, тем быстрее происходит фиксация в памяти следов не только данного стимула, но и всей ситуации, при которой произошло воздействие. Принимая во внимание это соображение, можно предположить, что сравнительно малый срок, необходимый для начала самостимуляции латерального гипоталамуса, возможно, указывает на более сильное эмоционально-позитивное возбуждение, развивающееся при этом, чем при раздражении перегородки или дорсального гиппокампа. Несколько противоречат такому заключению результаты, полученные в экспериментах, когда животным предоставлялся выбор между самостимуляцией латерального гипоталамуса и перегородки. В этом случае животные постепенно уменьшали время, отведенное самостимуляции гипоталамуса и почти полностью переключались на раздражение перегородки. По литературным данным [Olds, 1962], если крысам предоставлялся выбор между самостимуляцией перегородки и гипоталамуса, при одинаковой интенсивности раздражения, частота нажатия на педаль гипоталамуса была выше, чем на перегородку. Однако, как отмечают сами же авторы, при стимуляции перегородки типичны паузы через каждые 3 или 4 всплески ответов, во время которых животное сидит неподвижно в течение нескольких секунд, а потом опять принимается нажимать на педаль. Это, естественно, сильно уменьшает частоту ответов, но вызвано, по нашему мнению, не недостатком побуждения к самораздражению, а тем обстоятельством, что во время раздражения перегородки, как было описано выше, даже очень возбужденное животное успокаивается, начинает лизать шерсть, устраивается поудобнее и, наконец, засыпает. Естественно, такое состояние не располагает к той сильной, почти непрерывной мышечной деятельности, которая требуется для поддерживания самостимуляции путем нажатия на педаль. При локомоторной же методике избавленные от этой необходимости кошки перед раздражением гипоталамуса и гиппокампа. Однако это вовсе не значит, что эмоционально-позитивное возбуждение, возникающее при стимуляции перегородки, сильнее, чем при раздражении двух других структур, картина самораздражения гипоталамуса показывает, что при средних силах тока (1 мА) кошка очень часто подходит к квадрату гипоталамуса, но через 5—6 мин прервать самораздражение указывает на включение в раздражение эмоционально-отрицательного механизма. Амбивалентность

реакций, получаемых при самостимуляции гипоталамуса, отмечается и другими авторами [Воробьева, 1969; Olds, 1962]. Очевидно, в этой структуре «система поощрения» расположена в тесной близости с «системой наказания» и порог возбуждения этой последней близок к порогу клеток положительной системы, так что они легко включаются в возбуждение. В перегородке, как видно, этого нет. Животное способно подолгу сидеть на квадрате перегородки и даже засыпать там. И хотя условный пространственный рефлекс быстрее вырабатывается на раздражение латерального гипоталамуса, животное в конце концов предпочитает самостимуляцию перегородки, которая связана с более длительным позитивно-эмоциональным состоянием.

ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ ГИППОКАМПА И РЕАКЦИИ АКТИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ У КОШЕК

Одной из предположительных функций гиппокампа является его участие в тормозных процессах [Altman et al., 1973; Douglas, 1967; Kimble, 1968]. Эта точка зрения основана на фактах «с повреждениями», согласно которым животные с повреждениями гиппокампа неспособны тормозить превалирующие поведенческие реакции при определенных условиях опыта [Altman et al., 1973; Blanchard et al., 1977; Douglas, 1967; Kimble, 1968]. В некоторых работах было также показано, что электрическая стимуляция гиппокампа, осуществленная во время действия условного раздражителя (УР), ведет исключительно к торможению условных инструментальных рефлексов [Buzsaki et al., 1978; Grastyan, 1959; Lissak, Endrőczy, 1967]. Сходное торможение наблюдалось в случае движений, вызванных кортикальной стимуляцией [Виноградова, 1975]. Таким образом, эффекты повреждения и стимуляции гиппокампа дополнительно подтверждают, что гиппокамп имеет исполнительный механизм для торможения и может служить в качестве поведенческого тормоза [Altman et al., 1973; Blanchard et al., 1977]. Однако неспособность животных с повреждениями к не проявлению реакции не столь очевидна, как предполагалось [Nadel et al., 1975]. Таким образом, в некоторых экспериментах со стимуляцией тормозные эффекты не наблюдались до тех пор, пока не нарушалась нормальная электрическая активность гиппокампа [Bland, Vanderwold, 1972] или не вызывались судорожные разряды. Результаты, которые приводятся в настоящем сообщении, получены в нашей лаборатории и предполагают, что стимуляция гиппокампа, предъявленная совместно с УР, облегчает выработку, осуществление и учащение условного рефлекса активного избегания (РАИ) у кошек.

ДВУХСТОРОННЕЕ АКТИВНОЕ ИЗБЕГАНИЕ

В начале наших экспериментов мы исследовали влияние электрической стимуляции гиппокампа на выработку рефлекса двустороннего активного избегания в челночной камере у кошек. Толчком к такому исследованию послужили наблюдения Е. Граштыяна [Grastyan, 1959] о существовании связи между электрической активностью гиппокампа и выработкой условного рефлекса. С другой стороны, П. Пармеджяни [Parmeggiani, 1967] и П. Пармеджяни и К. Раписадра [Parmeggiani, Rapisadra, 1969] показали, что низкочастотные слабые стимуляции гиппокампа вызывают поведенческие и электрофизиологические изменения, подобные тем, которые наблюдаются во время тета-ритма, вызванного физиологическими стимулами. Естественно было ожидать, что применение такой стимуляции в процессе обучения в момент появления тета-ритма должно пролить свет на роль этого ритма в процессе обусловливания. В первом эксперименте 3 группы кошек обучались избегать электрическое раздражение лап путем перепрыгивания через барьер, разделяющий челночную камеру на две идентичные части. В качестве УР применяли постоянный свет лампочек 60 В, расположенных под полом на боковых стенках аппарата. У кошек 1-й группы одновременно с применением УР осуществлялась двусторонняя электрическая стимуляция заднего отдела гиппокампа через стальные нержавеющие монополярные электроды. Использовали координаты в соответствии с атласом Джаспера и Аймон-Маршана: $A=20$, $L=10,0$, $H=+4$. Параметры раздражающего тока были следующими: прямоугольные отрицательные импульсы длительностью 1,0 мс, частотой 7 в 1 с и интенсивностью 100 мкА. Теоретически стимуляция, осуществляемая таким образом, могла приобрести свойства дополнительного условного раздражителя и в силу этого влиять на скорость обучения. Поэтому в целях сравнения кошек 2-й группы обучали, используя дополнительный стимул (тон 500 Гц), предъявляемый одновременно со световым УР. Кошкам 3-й группы предъявляли только световой УР. Каждый опыт состоял из 10 проб с интервалом между пробами 20—40 с. Изолированное время действия УР составляло 10 с. После достижения критерия (не менее 90% избеганий в 10 последовательных опытах) проводили два дополнительных теста. В первом тесте реакции избегания в ответ на одиночные стимулы (свет и стимуляция гиппокампа в 1-й группе и свет и тон во 2-й группе) контролировали в 5 последовательных опытах. Стимулы предъявлялись в случайном порядке. Безусловный раздражитель БР в этом тесте не предъявлялся. Во втором тесте контролировали не проявление реакции в 5 последовательных опытах. В половине проб («конфликтные пробы») световой УР предъявлялся в течение 10 с на стороне, противоположной нахождению животного. Свет включался обычно в тот момент, когда животное спонтанно пыталось пересечь перегородку. В этом тесте электрическая стимуля-

ция гиппокампа (1-я группа) и тон (2-я группа) предъявлялись так же, как во время выработки рефлекса. Переходы на освещенную сторону, так же как не проявление реакции избегания при предъявлении света на стороне нахождения животного, наказывались БР. Результаты этого эксперимента были следующими.

Во-первых, отмечалась существенная разница в скорости выработки РАИ (рис. 159, А; $P < 0,001$). Выработка РАИ была наилучшей у кошек со стимулирующей гиппокампа и худшей у контрольной группы, обученной только со световым УР ($P < 0,002$ в сравнении со 2-й группой и $P < 0,002$ в сравнении с 3-й группой).

Во-вторых, стимулируемая группа не реагировала на гиппокампаальную стимуляцию, примененную исключительно как УР. В то же время реакция на свет оставалась неизменной (рис. 159, С). Кошки 2-й группы реагировали на оба стимула (свет и тон), хотя и в меньшей степени.

В-третьих, все группы не проявляли реакцию, когда свет предъявлялся на противоположной стороне камеры (рис. 159, Д). У большинства животных подобная реакция возникала спонтанно, так что не было даже необходимости применения БР. Таким образом, можно сделать заключение, что слабая и низкочастотная стимуляция гиппокампа вызывает существенный облегчающий эффект на скорость выработки РАИ в челюстной камере. Этот эффект не идентичен тому, который наблюдался в случае предъявления дополнительного УР. Более того, это облегчение не является результатом растормаживания или нарушения восприятия пространственных сигналов во время поведения избегания. Оно несравнимо с облегчающими эффектами, наблюдаемыми у крыс с повреждениями гиппокампа, протестированными в той же экспериментальной ситуации [Olton, 1973]. Если, согласно нашему первому предположению, стимуляция гиппокампа оказывала влияние посредством имитации или облегчения тета-активности, тогда следовало бы ожидать, что более сильная и высокочастотная стимуляция должна иметь другой эффект. Для проверки этого предположения тестировали 6 групп кошек в той же экспериментальной ситуации. У трех групп осуществлялась стимуляция гиппокампа, одна группа имела живленные электроды, но была контрольной, другие группы использовались в качестве неоперированного контроля и еще одна группа включала кошек с электролитическими повреждениями заднего отдела гиппокампа. Применяли следующие параметры стимуляции: 7 имп/с, 100 мкА (1-я группа), 50 имп/с, 100 мкА (2-я группа), 50 имп/с, 200 мкА (3-я группа). Процедура обучения была идентична той, которая описана ранее. Она продолжалась 15 дней. Результаты этого эксперимента подтвердили облегчающее влияние слабой низкочастотной стимуляции гиппокампа на выработку РАИ; 1-я группа (стимуляция 7 имп/с, 100 мкА) достигала асимптотического уровня проявления рефлекса наиболее быстро и статистически лучше, чем любая другая группа в этом эксперименте ($P < 0,05$ во всех сравнениях) (рис. 160, А). Существенной разни-

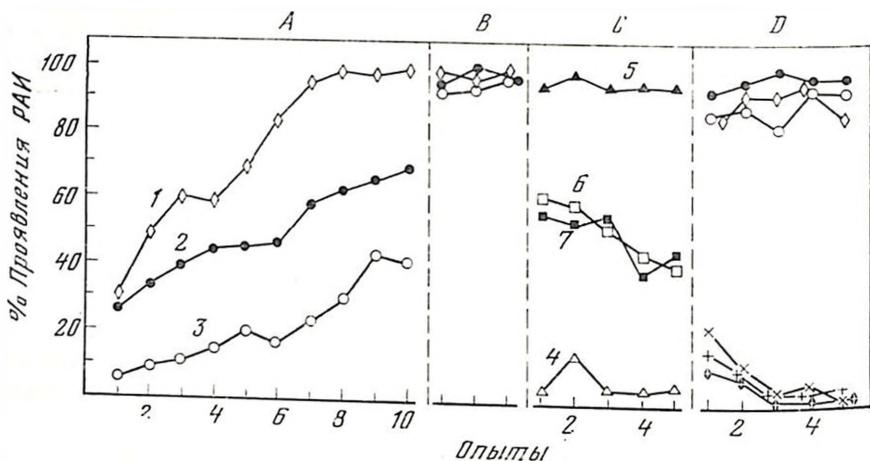


Рис. 159. Челючная камера. Влияние стимуляции гиппокампа на РАИ

А — выработка; В — критерий; С — ответ на одиночные стимулы; Д — осуществление РАИ в нормальных и «конфликтных» пробах (см. детали в тексте). Условные стимулы в А и В: 1 — свет+стим. гиппокампа (группа 1, п6), 2 — свет+тон (группа 2, п6), 3 — свет (группа 3, п6); С: 4 — стимуляция гиппокампа без света и 5 — свет без стимуляции гиппокампа (группа 1), 6 — тон без света и 7 — свет без тона (группа 2); Д: то же, что на А. «Конфликтные» пробы обозначены крестиками

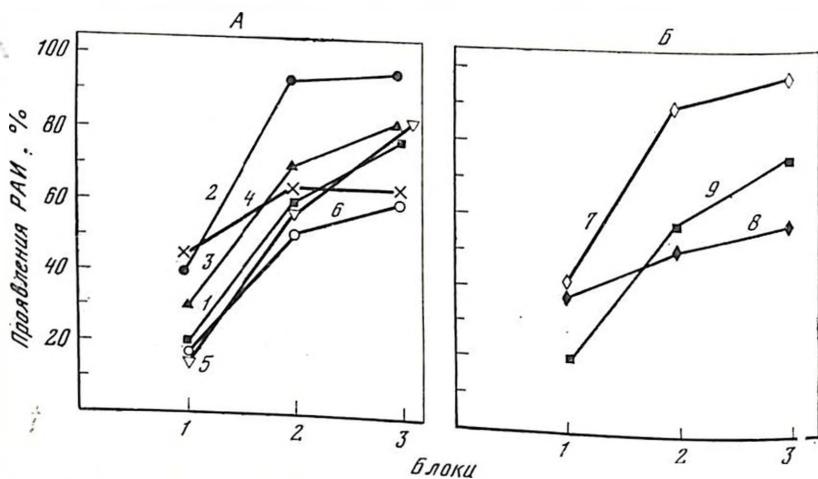


Рис. 160. Челючная камера. Влияние повреждений и стимуляции гиппокампа на выработку РАИ

А — стимулируемые животные, объединенные в соответствии с параметрами раздражения: 1 — неоперированные контрольные (п5), 2 — стимулируемые 7 имп/с, 100 мА (№ 5), 3 — стимулируемые 50 имп/с, 100 мА (п5), 4 — стимулируемые 7 имп/с, 100 мА (№ 5), 5 — с повреждениями (п5), 6 — контрольные с электродами (п5); В — стимулируемые животные, объединенные в соответствии с симптомами, вызванными поности (п9), 8 — стимуляция с очевидными признаками судорожной активности — неоперированные контрольные (п5), 9 —

цы между оставшимися группами не наблюдалось. Однако отмечалась большая индивидуальная разница в скорости выработки РАИ между кошками 2-й и 3-й групп, что коррелировало с симптомами, вызванными стимуляцией. У тех кошек, у которых стимуляция вызывала поведенческие симптомы, предполагающие появление судорожных разрядов (ступор, за которым следовала серия громких мяуканий) уровень проявления рефлекса был ниже, чем у контрольных. У других кошек, у которых изменение не вызывалось или ограничивалось только 1-й пробой, уровень проявления рефлекса был, как правило, выше, чем у контрольных (рис. 161, В) ($P < 0,05$). Таким образом, даже высокочастотная стимуляция гиппокампа может оказывать облегчающее влияние на обучение в челночной камере до тех пор, пока она не вызывает судорожную активность. Эксперимент также показал, что повреждения стимулируемого отдела гиппокампа не оказывают влияния на обучение в этой ситуации.

ОДНОСТОРОННЕЕ АКТИВНОЕ ИЗБЕГАНИЕ

Как известно, челночная камера представляет специфическую экспериментальную ситуацию, которая затрудняет интерпретацию, полученных результатов. Поэтому, для того чтобы проверить, является ли облегчающее влияние стимуляции гиппокампа результатом специфики поставленной задачи или может также наблюдаться в других условиях, мы провели ряд экспериментов в одностороннем аппарате, оборудованном так называемым «безопасным островком» (возвышающейся подвижной полкой). Условным раздражителем был тон 500 Гц, безусловным — электрическое раздражение лапы, заставляющее кошку прыгать на полку. Изолированное действие УР составляло 10 с, интервал между пробами варьировал от 20 до 40 с. В первом эксперименте обучали 3 группы кошек. В 1-ю группу входили кошки, у которых осуществлялась стимуляция гиппокампа; 2-ю группу составляли кошки с вживленными электродами, но без стимуляции; 3-я группа служила в качестве неоперированного контроля. Расположение электродов было таким же, как в предшествующих экспериментах, параметры раздражения: 7 имп/с, 100 мкА. После достижения критерия осуществления реакций в ответ на УР и стимуляцию гиппокампа сравнивали данные 1-й и 3-й групп. В то же время у кошек 2-й группы (с вживленными электродами, но не стимулированных во время обучения) исследовали влияние электрической стимуляции гиппокампа (с использованием различных параметров раздражения) на осуществление РАИ. В 1-й и 3-й группах процедура была следующей. Опыт состоял из двух частей по 10 проб. Каждую часть разделяли еще на две дополнительные пробы. В 1-й группе в 1-й части условным раздражителем являлся исключительно тон, безусловный раздражитель не предъявлялся. Затем в двух дополнительных пробах УР предъявлялся совместно со стимуляцией гиппокампа. Если в течение

5 с кошка не запрыгивала на полку, предьявлялся БР. Последние 10 проб осуществлялись только с применением стимуляции гиппокампа. На следующий день применялась обратная последовательность. Проводили 6 таких опытов. В 3-й группе процедура была похожей, но стимуляция имитировалась нажатием триггера в течение 10 с. Во 2-й группе, в которой исследовали влияние стимуляции гиппокампа на осуществление РАИ, опыты начинали с двух проб без стимуляции. Если кошка не осуществляла прыжок в течение 5 с применения тона, предьявлялся БР. Затем следовали 10 проб с применением УР и стимуляции гиппокампа одновременно. БР в этих пробах не предьявлялся. Каждая комбинация параметров стимуляции тестировалась в двух последовательных опытах. Они следовали за 2 контрольными опытами без стимуляции.

Результаты этого эксперимента были следующими. Не было выявлено существенной разницы в скорости выработки РАИ между группами. Задача оказалась довольно легкой, и все кошки быстро справлялись с ней. В 1-й группе уровень осуществления реакции в ответ на стимуляцию гиппокампа был очень низкий (в среднем 9%), так же как в 3-й группе при имитации стимуляции (12%). Ответ на тон постепенно уменьшался в обеих группах, однако осуществление реакции было различным в зависимости от числа проб, примененных до или после стимуляции гиппокампа. У стимулируемых кошек осуществление реакции было лучше в тех случаях, когда реакцию на тон тестировали после проб со стимуляцией ($P < 0,01$). У кошек 3-й группы (нестимулируемые) осуществление реакции на предьявление тона было лучше, когда пробы с тоном применялись первыми ($P < 0,001$) (рис. 161). Эти результаты предполагают, что стимуляция гиппокампа, осуществленная до проб с тоном, уменьшает скорость выработки РАИ на тон. У кошек 2-й группы, у которых исследовалось влияние стимуляции гиппокампа на осуществление РАИ, мы обнаружили, что стимуляция с параметрами 50 имп/с, 100 мкА и 7 имп/с, 200 мкА вызывает небольшое, но статистически достоверное ($P < 0,05$) в каждом случае) укорочение латентного периода РАИ. Тормозные эффекты, обычно сопровождаемые изменениями в поведении, наблюдались только при стимуляции 50 имп/с, 200 мкА (рис. 162). Интересно, что уровень осуществления реакции в этой группе был удивительно высок на протяжении всего тестирования без тенденции к его уменьшению. Это, казалось, подтверждает предположение, что стимуляция гиппокампа способна затруднять угашение условного рефлекса. Для того чтобы проверить это предположение, две группы кошек с имплантированными электродами обучали до того же критерия, что и ранее. Так как сходное упорство угашения рефлекса часто описывается как один из эффектов повреждения гиппокампа [Altman et al., 1973; Douglas, 1967; Kimble, 1968], еще одна группа кошек с электролитическим повреждением заднего отдела гиппокампа была включена в этот эксперимент. После обучения

Рис. 161. Ситуация одностороннего избегания (безопасный островок)

Осуществление РАИ в ответ на тон у стимулируемых (А, n6) и нестимулируемых (В, n7) кошек. Прерывистая линия — ответы на тон в пробах, не предшествующих пробам со стимуляцией гиппокампа. Сплошная линия — ответы на тон после стимуляции гиппокампа (см. текст)

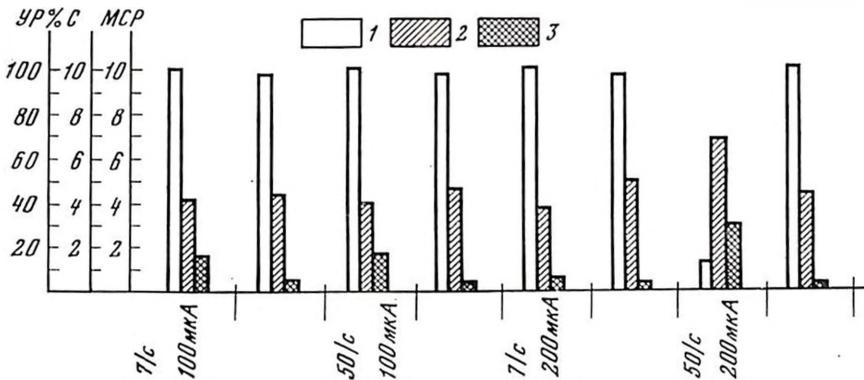
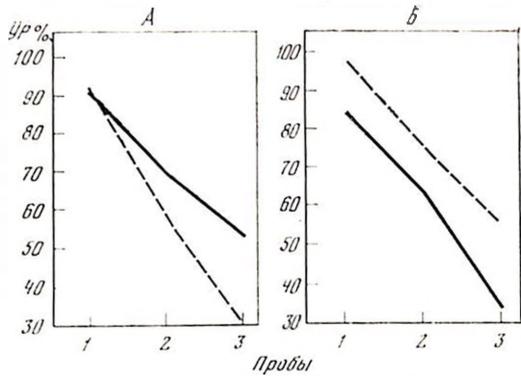


Рис. 162. Ситуация одностороннего избегания (безопасный островок)

Влияние стимуляции гиппокампа с различными параметрами тона на осуществление РАИ (n7); 1 — проявление РАИ; 2 — латентный период РАИ; 3 — число межсигнальных реакций (МСР)

упорство проявления реакции тестировали следующим путем. У всех кошек опыты начинали с двух проб при интервале между УР и БР 5 с. В последующих 10 пробах БР не предъявлялся. Если условный рефлекс не осуществлялся в течение 10 с, УР выключался. Тестирование проводили до тех пор, пока условный рефлекс в четырех последовательных опытах не снижался по крайней мере до 10%. Одну из групп кошек с имплантированными электродами во время этих проб стимулировали следующими параметрами: 20 имп/с, 100 мкА (исходно планировалось использовать параметры 50 имп/с, 100 мкА, так как эта стимуляция оказывала наилучшее облегчающее влияние в предшествующем эксперименте. Однако в связи с опасностью возникновения судорог мы решили снизить частоту до 20 имп/с). Результаты этого эксперимента таковы: существенной разницы между группами во время обучения не наблюдалось, хотя животные с повреждениями осуществляли чуть больше неправильных реакций при достижении

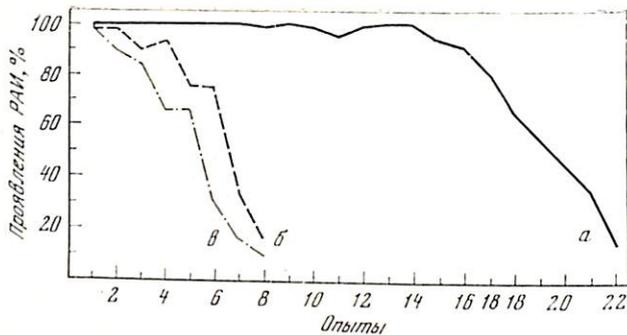


Рис. 163. Ситуация одностороннего избегания (безопасный островок)

Влияние стимуляции гиппокампа (20 имп/с, 100 мА) на угашение РАИ. В этом эксперименте перед каждой сессией предъявляли 2 пробы с интервалом между УР и БР 5 с (см. текст); а — стимулируемые кошки (n7); б — контрольные с электродами (n8); в — животные с повреждениями (n5)

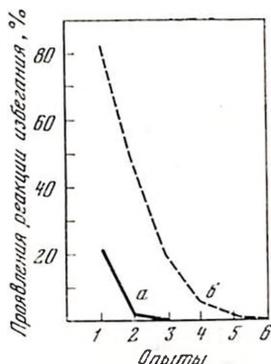
критерия. Эта разница, однако, не была статистически достоверной. Статистически достоверная разница между группами отмечалась в случае угашения реакции ($P < 0,001$). Наиболее быстрое угашение РАИ отмечалось у животных с повреждениями, медленнее всего оно протекало у стимулируемых кошек ($P < 0,001$ и $< 0,001$ соответственно) в сравнении с контрольной нестимулируемой группой (рис. 163). Таким образом, результаты подтвердили предположение, что стимуляция гиппокампа затрудняет угашение ранее выработанной реакции. Они показали также, что этот эффект по крайней мере для кошек противоположен тому, который вызывался повреждением стимулируемой зоны. Очень слабое угашение РАИ у стимулируемой группы не являлось результатом нарушения способности к угашению. Конечная крутизна кривых угашения была почти идентична во всех группах. Можно предполагать, что после получения информации об отсутствии БР у стимулируемых кошек условный рефлекс ослабляется с такой же скоростью, как и у других групп. Однако благодаря отличному осуществлению условного рефлекса эту информацию они получают значительно позже, чем нестимулируемые животные. Обратное справедливо для кошек с повреждениями. Справедливость сделанного заключения была проверена в следующем эксперименте, в котором информация о том, что БР не предъявляется, была гарантирована в начале тестирования. Две группы кошек с имплантированными электродами обучали до того же критерия, что и ранее. В противоположность предыдущему эксперименту «тон в первых двух пробах предъявлялся в течение 10 с, но «остробо было невозможным. БР не предъявлялся совсем. В последующих 10 пробах УР и стимуляцию гиппокампа применяли совместно в каждой группе. Вторую группу тестировали без стимуляции.

Результаты этого эксперимента были удивительными. Оказалось, что стимулируемые кошки переставали реагировать быстрее, чем нестимулируемые животные ($P < 0,03$, рис. 164). Другими словами, стимуляция облегчала угашение условного рефлекса.

Суммируя результаты, полученные в ситуации одностороннего активного избегания, можно прийти к заключению: а) стимуляция заднего отдела гиппокампа не вызывает видимого облегчающего влияния в этой ситуации, что, видимо, связано с исключительной простотой задачи; б) стимуляция может оказывать сильное облегчающее влияние (продолжающееся дольше, чем сама стимуляция)

Рис. 164. Ситуация одностороннего избегания (островок безопасности)

Влияние стимуляции гиппокампа (20 имп/с, 100 мА) на угашение РАИ. В этом эксперименте угашение проводилось без «островка безопасности» и без предъявления БР в двух пробах перед каждым опытом; а — стимулируемые кошки (n6); б — контрольные с электродами (n6)



на РАИ, но только тогда, когда она поддерживается внешней информацией, посылаемой животному. Когда информация о том, что в осуществлении реакции более нет надобности, получена, стимуляция гиппокампа облегчает угашение условного рефлекса.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Облегченное угашение РАИ представляет особый интерес. Облегчение выработки условного рефлекса в челюстной камере и облегчение рефлекса в ситуации одностороннего избегания не может быть интерпретировано как следствие усиления двигательной активности или возникновения специфических эмоций (например, страха). Более вероятно, что наблюдаемые эффекты связаны с нейрональными процессами более высокого порядка. Обзор литературы показывает, что по крайней мере несколько функций приписываемых гиппокампаму может быть основой для интерпретации полученных данных. Хранение информации и ее извлечение (Andy et al., 1968), сопоставление приходящей информации с хранимой в памяти (Andy et al., 1968; Виноградова, 1975), участие в контекстуальном извлечении (Hirsh, 1974) представляют лишь несколько примеров таких предположений. Активация каждого из вышеназванных гипотетических процессов может быть ответственна за наблюдаемые эффекты стимуляции гиппокампа. Мы не имеем возможности обсуждать их здесь детально. Остается, однако, вопрос: каким образом такие тонкие нейро-

нальные процессы могут активироваться при использовании такого грубого метода, как электрическая стимуляция? Одно из возможных объяснений — следующее. Выход возбуждения из стимулируемой зоны неспецифичен, и точный временной паттерн разрядов по аксонам не является необходимым, чтобы вызвать соответствующие физиологические эффекты в других структурах мозга. Второй возможностью может быть то, что слабая стимуляция гиппокампа в большей степени облегчает, чем нарушает, нормальную биоэлектрическую активность гиппокампа — тета-ритм и процессы, связанные с ним. Некоторые авторы получили облегчение тета-ритма даже при высокочастотной стимуляции гиппокампа [Landfield et al., 1973; Nyakas et al., 1970]. Уместно отметить здесь сообщение ряда авторов о том, что активация тета-ритма при стимуляции септума облегчает выработку, осуществление и угашение инструментальных условных рефлексов [Hirsch, 1974; Landfield, 1977]. Такие же результаты получены в наших экспериментах, представленных выше. Найти электрофизиологические корреляты стимуляции, использованной в наших экспериментах, является задачей дальнейших исследований.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ НАЖАТИЯ НА ПЕДАЛЬ ПРИ САМОСТИМУЛЯЦИИ МОЗГА

В ряде работ по исследованию реакции самостимуляции (СС) было показано, что, когда для раздражения головного мозга используются фиксированные по длительности пачки импульсов, наиболее информативным показателем является не столько общеприятный показатель — частота СС, сколько распределение длительностей нажатий на педаль [Григорьян, 1975; Григорьян, Мещерский, 1976; Мещерский и др., 1974].

Анализ соотношения между длительностью нажатий на педаль и длительностью раздражения мозга позволил сделать определенные выводы о подкрепляющем и аверсивном качествах стимуляции мозга [Григорьян, 1976; Григорьян и Мещерский, 1976], более точно оценить оптимальность параметров раздражения [Григорьян и др., 1977], обосновать предположение о возможности участия в генезе реакции СС как разных систем биологических потребностей, так и неспецифической подкрепляющей системы [Григорьян, 1975].

При использовании режима предпочтительной длительности нажатий, когда животное само выбирает длительность раздражения мозга [Bower, Miller, 1958; Roberts, 1958], длительность нажатия на педаль определяется временем достижения при каждом акте СС оптимального при данных условиях опыта заряда раздражения Q .

При использовании режима фиксированной длительности раздражения длительность нажатия на педаль в большинстве случаев не совпадает с длительностью раздражения головного мозга, т. е. уже не определяется непосредственно только зарядом раздражения, а зависит также от каких-то других причин, исследованию которых до сих пор не уделялось внимания.

На основе полученного экспериментального материала в настоящей работе предлагается гипотеза о физиологических механизмах, определяющих длительность нажатия на педаль при фиксированной длительности раздражения мозга.

Основная форма опытов заключалась в следующем. При определенных параметрах раздражения головного мозга крысы (менялись длительность пачки монофазных прямоугольных импульсов T от 0,04 до 2,0 с, частота импульсов f от 30 до 500 имп/с, длительность импульса t от 0,3 до 3,0 мс и сила тока I от 0,1 до 0,6 мА) измерялись величины индивидуальных нажатий и строились гистограммы распределения длительности нажатий (ГДН) [Мещерский и др., 1974].

Обобщен материал 120 опытов, проведенных на 40 крысах.

На рис. 165 представлены примеры ГДН при разных «зарядах» ($Q = T \cdot f \cdot t \times I$) раздражения. На рис. 165, *A*, T , f , t , I были постоянны, менялась величина T , результатом чего явилось преобразование двухмодальной ГДН в одномодальную и изменение в положении (сдвиг влево) на ГДН доминирующей моды, т. е. изменение модальной длительности нажатий (H_m). На рис. 165, *B* показан случай, когда при увеличении раздражения мозга T происходит сдвиг моды на ГДН вправо. На рис. 165, *B* дан случай, когда T , I и t были постоянны, менялась величина f . При этом происходит сдвиг моды ГДН от положительного рассогласования ($H_m > T$) к отрицательному ($H_m < T$) (*II*) и увеличение отрицательного рассогласования (*III*) [Григорьян, Мещерский, 1976].

Ниже будут рассмотрены основные типы преобразования модальных ГДН.

Руководствуясь поверхностью отклика (Григорьян и др., 1976), определяющей частоту СС при разных наборах параметров раздражения мозга, можно в качестве исходных выбрать такие параметры (заряд Q), которые удовлетворяют следующим условиям: сила тока I умеренная (0,1–0,3 мА), длительность раздражения T небольшая (0,04–0,2 с), частота СС на 20–40% ниже максимальной.

На рис. 166 представлены схематически три основных типа преобразования модальной длительности нажатий H_m на ГДН при изменении (в сторону его роста) такого заряда Q . В случае полимодальных ГДН преобразование каждой из мод ГДН происходит аналогично преобразованию одномодальной ГДН. Однако одновременное преобразование разных мод полимодальной ГДН может происходить по разному типу.

На рис. 166, *A* дано наиболее обычное, наблюдаемое в 80–85% опытов, преобразование H_m в зависимости от длительности T . При

небольших величинах $T(I)$ имеется положительное рассогласование [Григорьян, Мещерский, 1976], т. е. $I_m > T$. Предполагается, что время раздражения головного мозга при этих условиях недостаточно для «насыщения» подкрепляющей системы мозга и что животное способно оценить удельный заряд [Григорьян и др., 1977], т. е. заряд на единицу времени, и произвести, продолжая нажимать на педаль, как бы экстраполяцию времени, необходимого для достижения оптимального заряда раздражения головного мозга. Однако удержание педали в нажатом состоянии после выключения раздражающего тока не приводит к насыщению подкрепляющей системы головного мозга. Следствием этого является, с одной стороны, возможное продление длительности нажатия за пределы оптимального времени раздражения, а с другой — вмешательство процесса острого угашения без подкрепления [Павлов, 1951], ограничивающего длительность инструментальной реакции СС, так как дальнейшее удержание педали в нажа-

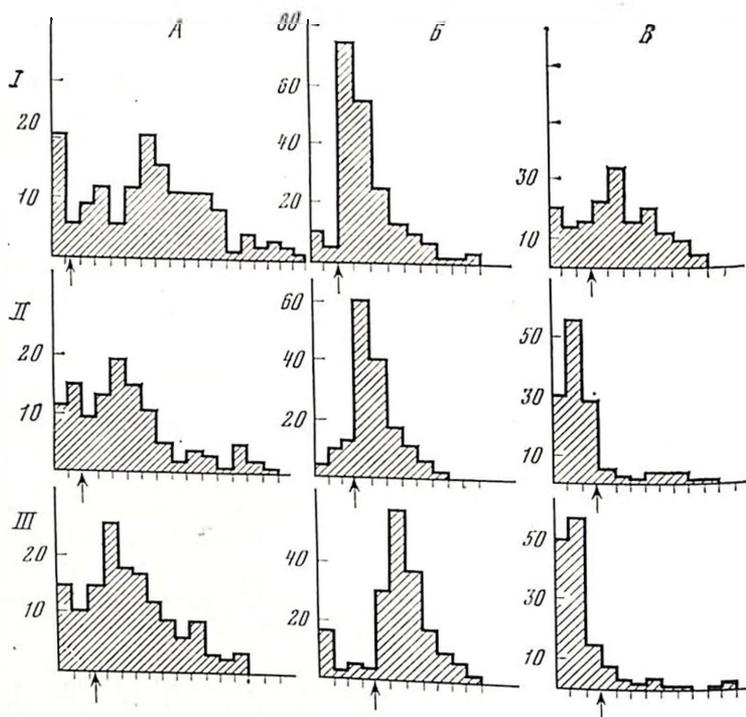


Рис. 165. Изменение ГДН в зависимости от параметров раздражения ГДН, полученные при следующих параметрах раздражения: на А:

I — $I=110$ мкА, $t=1$ мс, $f=100$ имп/с, $T=0,15$ с, *II* — то же при $T=0,25$ с (крыса № 53); на В: $I-I=0,3$ мА, $t=3$ мс, $f=150$ имп/с, $T=0,2$ с, *II* — то же при $T=0,3$ с, *III* — то же при $T=0,4$ с (крыса № 24); на В: $I-I=0,35$ мА, $t=200$ имп/с (крыса № 32); абсцисса — длительность нажатия; ордината — число нажатий. Стрелками помечено окончание раздражения мозга

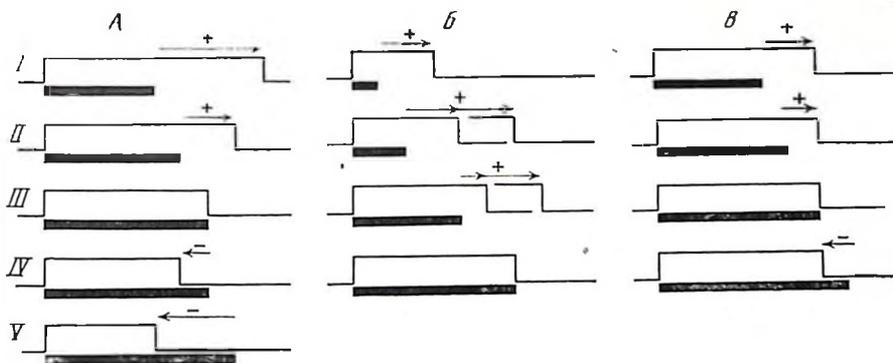


Рис. 166. Изменение модальной длительности нажатия H_m (I—V) при росте заряда раздражения мозга

А — сдвиг моды влево на ГДН; Б — феномен слежения, сдвиг моды вправо на ГДН; В — неизменность положения моды на ГДН при разных значениях длительности раздражения мозга T . Горизонтальная линия — величина положительного (+) или отрицательного (-) рассогласования. На Б: II, III — варианты изменения H_m . Жирная линия — длительность раздражения мозга

том состоянии не приводит к максимизации подкрепляющего эффекта.

По мере роста T наблюдается уменьшение длительности H_m и снижение величины положительного рассогласования (II).

Подобное уменьшение H_m может быть объяснено более точной экстраполяцией времени достижения оптимального заряда при длительностях T , близких к оптимальной длительности раздражения мозга. Чем больше величина T приближается к оптимальной, тем меньше будет величина положительного рассогласования, и при достижении оптимального заряда раздражения длительность H_m практически совпадает с длительностью T (III). Частота СС при этом обычно максимальна [Григорьян, Мещерский, 1976]. В данном случае длительность H_m соответствует длительности нажатий [Григорьян, Мещерский, 1976], которую можно получить при использовании при тех же параметрах стимуляции (f , t , J) режима предпочтительной длительности нажатий. Подобная закономерность — снижение H_m при росте T — видна на ГДН рис. 165, А.

Если в дальнейшем, не меняя T , увеличивать заряд за счет одного из параметров раздражения (t , f , I), то произойдет укорочение H_m и появление отрицательного рассогласования [Григорьян, Мещерский, 1976], рис. 166, А. Отрицательное рассогласование обусловлено тем, что при зарядах Q больше оптимального начинает в процессе стимуляции активироваться система «наказания» [Olds, 1962]. Поэтому крысы стремятся «выключить» в определенный момент раздражение мозга, когда оно начинает приобретать каждый раз во время своего действия аверсивные ка-

чества [Григорьян, Мещерский, 1976; Bower, 1958; Mendelson, 1969]. Сдвиг моды в область отрицательного рассогласования при увеличении заряда раздражения Q за счет параметра f показан на ГДН рис. 165, В. Интересным является факт сдвига моды в области более коротких H_m при дальнейшем увеличении длительности T (рис. 166, V) и уже исходно имеющемся отрицательном рассогласовании (IV). Так как удельный заряд в этом случае не меняется (f , t и I неизменны), то укорочение H_m может быть объяснено предсказанием крысой аверсивных свойств стимуляцией мозга на основе памяти о качестве (большом T) предыдущих раздражений и стремлением снизить длительность последующих раздражений мозга.

Аналогичная «память» о качестве предыдущих стимулов была обнаружена при анализе изменений амплитуды вызванных потенциалов НКТ и зрительной коры на световые вспышки разной длительности [Фомин и др., 1973].

На рис. 166, В представлен второй тип преобразования H_m , встречающийся в 10–15% случаев. При росте T величина положительного рассогласования остается неизменной, т. е. соответственно увеличивается длительность H_m (I–II), что мы определяем как феномен «слежения» при СС [Григорьян, Мещерский, 1976]. При «слежении» величина положительного рассогласования может вначале даже несколько возрасть.

По мере приближения значения T к величине, предпочтительной длительности нажатий (показана на кривой IV), величина положительного рассогласования несколько снижается (III). Длительность H_m может в этом случае быть меньше или больше предпочтительной длительности нажатий.

На рис. 166, В длительность H_m при малых T достигает экстраполируемой предпочтительной длительности нажатий, видимо, из-за вмешательства интенсивного процесса острого угашения без подкрепления. Увеличение значения положительного рассогласования на кривой II можно объяснить более точной экстраполяцией времени предпочтительной длительности нажатий при больших значениях T .

При величинах T , еще более близких к достижению оптимального заряда раздражения, длительность H_m в части опытов несколько превышает предпочтительную длительность нажатий, что может быть связано с запаздыванием в срабатывании механизма угашения без подкрепления.

При выборе такого исходного заряда для раздражения головного мозга, который характеризуется максимальной частотой СС или высокой интенсивностью раздражения мозга (0,5–0,6 мА), феномен слежения, а иногда и фаза положительного рассогласования могут не наблюдаться. При малых величинах T преобразования H_m ограничиваются также в этих случаях процессами, исходно расположенных на полимодальной ГДН в области отрицательного рассогласования.

В реальных записях могут встречаться смешанные и промежуточные случаи. Может, например, наблюдаться феномен сужения только при достижении определенных значений T .

Изменения длительности H_m при неизменной длительности T можно получить, меняя заряд Q за счет изменения других параметров стимуляции мозга. Так, при постепенном увеличении заряда, начиная от малых его значений, в большинстве опытов происходит уменьшение величины положительного рассогласования и переход его в отрицательное, т. е. сдвиг влево соответствующей моды на ГДН.

Следует отметить, что в наиболее чистом виде изменения H_m , приведенные на рис. 166, *A, B*, наблюдаются при изменении величины T . При изменении заряда за счет других параметров (f , t или I) динамика преобразования мод ГДН иногда более сложная, что еще раз свидетельствует о недостаточности сведения изменения каждого параметра раздражения только к изменению заряда [Григорьян и др., 1976].

В небольшом числе опытов (5–10%) изменения H_m при изменении заряда за счет T или других параметров раздражения не наблюдалось. Подобный случай показан на рис. 166, *B*. При постепенном увеличении T длительность H_m не меняется (*II*). Величина положительного рассогласования снижается за счет роста T . При некотором значении T длительности H_m и T совпадают (*III*). При больших значениях T длительность H_m может также не меняться (*IV*), но появляется отрицательное рассогласование, так как в этом случае T становится уже больше H_m . Изменения мод на ГДН при различных значениях T ограничиваются в данном случае лишь изменением числа нажатий, тяготеющих к этой моде. Положение ее на ГДН не меняется.

Различный характер преобразования H_m в зависимости от длительности T (или величины заряда), представленный на рис. 166, связан, видимо, с различной локализацией раздражающих электродов, а также в какой-то мере с функциональным состоянием животного (например, голод—насыщение), которое может определять как число мод, так и их положение на ГДН (рис. 165, *I*).

ВЫВОДЫ

Инструментальная реакция СС при использовании режима фиксированной длительности раздражения мозга имеет три самостоятельных компонента: нажатие на педаль, ее удержание в нажатом состоянии и отпускание педали. Между этими компонентами и подкрепляющей стимуляцией мозга образуются причинно-следственные связи разного характера.

Прежде всего устанавливается адекватная причинно-следственная связь между инструментальной реакцией нажатия на педаль и включением стимуляции подкрепляющей системы мозга на основе постоянного совпадения этих событий.

Одновременно устанавливается неадекватная причинно-следственная связь между длительностью инструментальной реакции удержания педали в нажатом состоянии и длительностью раздражения мозга. Основой такой связи служит частичное совпадение во времени (полное при оптимальном заряде раздражения) между нажатым состоянием педали и раздражением мозга. Это приводит к появлению положительного рассогласования при недонасыщении подкрепляющей системы мозга во время акта СС или отрицательного рассогласования при величинах заряда раздражения, приобретающих аверсивный характер. Вследствие этого не образуется, несмотря на многократные повторения, причинно-следственная связь между тем фактом, что инструментальная реакция отпуская педали не вызывает прекращения стимуляции мозга.

Длительность нажатия на педаль при акте СС зависит от длительности (и заряда) раздражения мозга и функционального состояния животного. Она определяется взаимодействием следующих физиологических механизмов: насыщением или недонасыщением подкрепляющей системы мозга, активацией аверсивной подкрепляющей системы, экстрополяцией во времени предпочтительной длительности нажатий на основе оценки удельного заряда текущего раздражения, угашением без подкрепления инструментальной реакции СС, памятью об аверсивных качествах предшествующих раздражений мозга.

— ДВА К ОДНОМУ: ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ УСЛОВНОЙ РЕАКЦИИ ИЗБЕГАНИЯ У КРЫС ПРИ БОЛЕВОМ РАЗДРАЖЕНИИ ДРУГОЙ ОСОБИ

Реакцию избегания при болевом раздражении другой особи вырабатывали у 247 взрослых белых крыс-самцов. В своих опытах мы использовали экологически характерное для крыс предпочтение находиться в ограниченном пространстве. В установке, сконструированной инженером В. А. Пучковым [Симонов, 1976], половину плексигласового «домика» представляла педаль, автоматически включавшая счетчик времени и болевое раздражение электрическим током лап другой крысы, находившейся за тонкой прозрачной звукопроницаемой перегородкой. Исследуемое животное один раз в день помещали в открытую, относительно просторную часть установки на 5 мин и регистрировали время его пребывания на педали. В течение 10 (в некоторых сериях опытов — 5) дней вход в «домик» не сопровождался болевым раздражением второй крысы, в то время как на протяжении следующих 10 дней к включению тока силой 1—2 мА. Раздражение «жертвы» приводило к появлению исследуемого животного в «домике» в течение 3—5 с с пятисекундными интервалами до тех пор, пока исследуемая крыса находилась на педали.

Специально поставленные опыты со звуковой и зрительной изоляцией крыс показали, что в комплексе сигналов оборонительного возбуждения «жертвы» решающее значение для исследуемого животного имеет крик. Вот почему мы меняли партнеров в случайном порядке, а крыс-«жертв», склонных к пассивно-оборонительной реакции «замерзания», с хриплой или беззвучной вокализацией выбраковывали и заменяли другими. При угашении выработанной условной реакции избегания ток выключали, однако крыса-«жертва» по-прежнему оставалась в камере.

Оказалось, что на протяжении 2—3 (редко 6—8) опытов время пребывания на педали у 77 (то есть у 31%) исследованных животных становилось короче 1 мин 30 с, а среднее число появлений в «домике» не превышало 3,1 раза. Некоторые крысы этой группы вообще перестали заходить в «домик», хотя большую часть времени проводили около входа на педаль. Среди остальных 170 крыс можно было выделить животных, находившихся на педали почти все 5 мин экспозиции, а также крыс, непрерывно перебегавших из открытого пространства в «домик» и выбегавших обратно при крике раздражаемой током «жертвы».

Нас интересовали три вопроса:

1. Какие характерные черты присущи другим формам зоосоциального поведения крыс, различающихся по их реакциям на болевое раздражение партнера?

2. Каким образом и в каких пределах можно изменить реакцию крыс на крик боли, издаваемый другой крысой?

3. Повреждение каких отделов головного мозга и в каком направлении влияет на изучавшуюся нами реакцию избегания?

Ниже приводятся результаты опытов, призванных ответить на поставленные вопросы.

ОСОБЕННОСТИ ГРУППОВОГО ПОВЕДЕНИЯ КРЫС ПРИ УГРОЗЕ БОЛЕВОГО РАЗДРАЖЕНИЯ ТОКОМ

В опытах, поставленных Д. Э. Партев, у каждой из 10 крыс отдельно вырабатывали условный оборонительный рефлекс на звонок, подкрепляемый болевым раздражением лап. Камера с решетчатым полом была разделена на две половины перегородкой, имевшей дверцу. Электрический ток подавали на решетку пола одной половины камеры после 5—8 с изолированного действия звонка, который продолжался еще 10 с вместе с болевым раздражением.

После того как у всех 10 крыс был выработан стабильный оборонительный условный рефлекс (80—100% реакций на условный сигнал), в камеру помещали одновременно от 3 до 5 животных (см. рис. 167, А). Если теперь включить звонок, то крысы, ранее быстро перебегавшие на безопасную половину камеры, будут вести себя по-разному. Одни из них по-прежнему устремляются на безопасную половину, в то время как другие начинают драться. Некоторые крысы, перебежав на безопасную половину, встают в дверях и атакуют крыс, пытающихся спастись от тока (см.

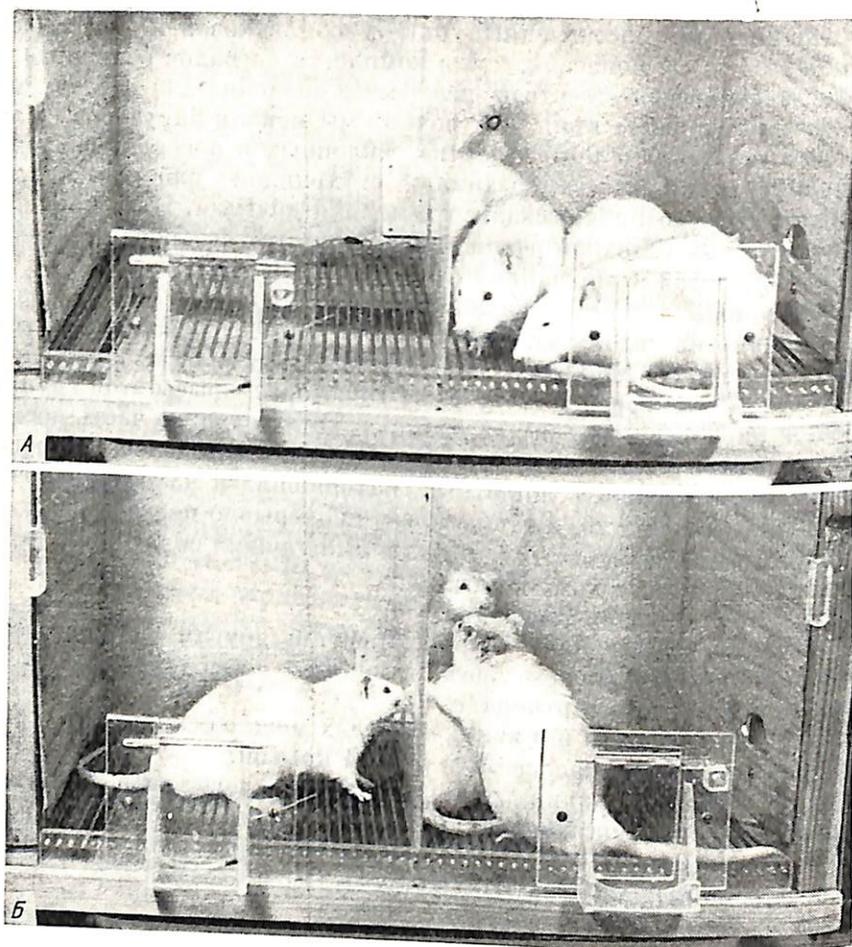


Рис. 167. Групповое поведение крыс в ситуации избегания раздражения током
 А — до включения условного сигнала (звонка); Б — после включения условного сигнала

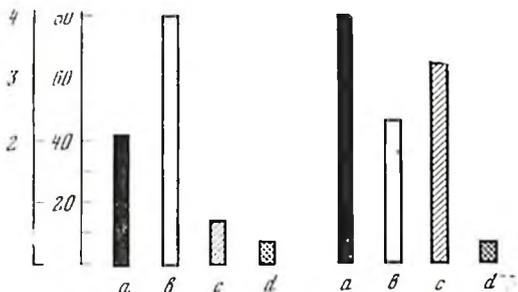
рис. 167, Б). Подчеркнем, что убегают или дерутся одни и те же животные. Даже в том случае, если условный сигнал (звонок) заставляет агрессивную крысу рядом с открытой дверцей, крыса не убегает от тока, а направляется в прямо противоположном направлении — чтобы атаковать другое животное.

Результаты выработки условной реакции избегания крика боли у этих крыс (до начала экспериментов с групповым поведением) представлены на рис. 168, где крысы разделены на две категории в зависимости от времени пребывания на педали. Можно видеть, что у крыс, находившихся в «домике» в среднем 2,13 мин, в групповом эксперименте после 120 применений условного сигнала (звонка) в 80% случаев зарегистрирован уход на безопасную половину и только в 14% — драки. У тех же крыс, которые находились

в «домике» в среднем 4,03 мин, количество драк достигло 65%, а уход от раздражения током наблюдался лишь в 46% случаев. Что касается «защиты безопасной территории», то эта форма поведения наблюдалась у обеих категорий крыс в одинаковом числе случаев — 6%. Опыты Д. З. Партев показали, что характер реакции на болевое раздражение партнера представляет устойчивую

Рис. 168. Сравнение группового поведения крыс с реакцией избегания крика другой особи

a — среднее на протяжении 10 опытов время пребывания на педали (мин) двух групп крыс; *a* — процент реакций ухода на безопасную половину камеры после 120 применений условного сигнала; *c* — процент атак другой крысы; *d* — процент реакций «защиты безопасной территории»



черту индивидуальных особенностей данного животного, закономерно коррелирующую с его поведением в ситуации угрозы собственного болевого раздражения, причем крысы, мало чувствительные к крику боли «жертвы», более склонны к агрессивному поведению.

Можно ли изменить реакцию крысы на крик боли другой особи и в каких пределах?

ВЛИЯНИЕ БОЛЕВОГО РАЗДРАЖЕНИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ ТОКОМ

170 крыс, находившихся на педали свыше 1 мин 30 с, мы от 3 до 10 раз использовали в качестве «жертв» при выработке условной реакции избегания у их партнеров. Эта процедура привела к тому, что у 3 животных время пребывания в «домике» резко сократилось, хотя у 59 оно осталось без изменений. Можно было предположить, что применение тока ведет к выработке обычного оборонительного рефлекса, где ограниченное пространство становится условным сигналом болевого раздражения. Экспериментальные факты противоречат подобному объяснению. На рис. 169 видно, что после пяти применений тока крыса № 28 избегает находиться на педали, если вход в «домик» сопровождается болевым раздражением другой крысы. Как только начинается угашение условного рефлекса (то есть крысу-«жертву» перестают раздражать током), крысы № 28 и 53 уже в первой пробе находятся на педали свыше 4 мин. Значит, использование подошвного животного в качестве «жертвы» ведет не к выработке обычного оборонительного условного рефлекса, а повышает чувствительность к сигналам оборонительного возбуждения другой особи.

Впрочем, процедура воздействия электрическим током дает этот эффект только у 45% от общего количества исследованных животных. 59 из 247 крыс (или 24%) продолжали находиться на

педали свыше 3 мин (в среднем 3,77 мин) и после ознакомления с током. Возник вопрос: не объясняется ли эта «нечувствительность» к крику боли другой особи затруднением в выработке условной реакции избегания, т. е. дефектом механизмов научения, приобретения новых навыков? Известные основания к такому предположению у нас возникли во время опытов Д. З. Партев, где выяснилось, что крысы, находившиеся на педали меньше 2 мин, реагируют на сигнал раздражения током условным оборонительным рефлексом в 81% всех применений этого сигнала на протяжении 11–14 дней, а крысы, находившиеся на педали свыше 3 мин, — только в 61% случаев. Вот почему нас заинтересовало предложение д-ра В. Вецель применить оротовую кислоту — вещество, способствующее консолидации вновь выработанных условных связей.

Опыты с оротовой кислотой были поставлены совместно с д-ром В. Вецель на 10 крысах. В 30 мл воды растворяли 300 мг оротовой кислоты и 375 мг метилглюкамина и вводили этот раствор внутривенно из расчета 1 мл на 100 г веса животного. Контрольным 10 крысам вводили 0,9% раствор хлористого натрия также 1 мл на 100 г веса. Инъекции растворов производили за один час до начала опытов с выработкой условной реакции избегания.

У всех крыс на протяжении первых 5 дней выработывали условную реакцию избегания крика боли. В течение следующих 5 дней в отсек для «жертвы» помещали двух крыс, поскольку ранее нами было показано, что борьба крыс, спровоцированная болевым раздражением лап, является более сильным стимулом по сравнению

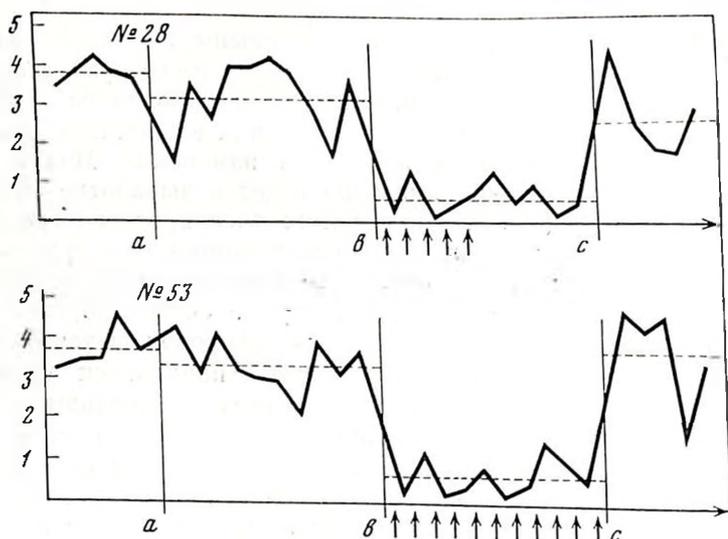
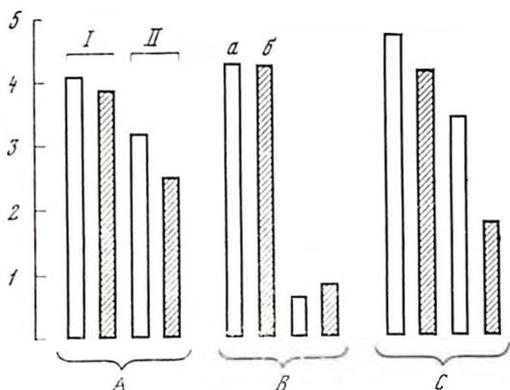


Рис. 169. Время пребывания на педали (мин) крыс № 28 и 53

Абсцисса — дни опытов; а — начало сочетаний входа в «домик» с болевым раздражением другой крысы; в — начало использования исследуемого животного в качестве «жертвы» (стрелки); с — угашение условной реакции избегания

Рис. 170. Среднее для 5 (1—5) дней время пребывания на педали (мин) контрольных (а) и подопытных (б) крыс, которым вводили оротовую кислоту

I — группа низкорезактивных крыс; II — группа высокорезактивных крыс; А — сочетание входа в «домик» с раздражением одной «жертвы»; В — сочетание входа в «домик» с раздражением двух «жертв»; С — угашение условной реакции избегания



нию с криком боли одной крысы [Симонов, 1978]. С 11-го по 15-й день производили угашение выработанной условной реакции.

Статистическая обработка результатов показала неравномерность объединения всех подопытных и всех контрольных крыс только в две группы. Достоверные различия можно получить, лишь разделив каждую группу на две подгруппы животных, чувствительных и не чувствительных к крику боли партнера (рис. 170). В этом случае разница между крысами, которым вводили оротовую кислоту, и контрольными животными оказалась достоверной у крыс, реагирующих на крик боли при раздражении одной «жертвы». Усиление стимула путем одновременного раздражения двух «жертв» маскирует эффект оротовой кислоты, который снова становится статистически значимым в опытах с угашением. Угашение условной реакции избегания происходило достоверно медленнее у крыс, получавших оротовую кислоту и обнаруживших ранее достаточно высокую реактивность к крику боли партнера.

Таким образом, мы убедились, что введение оротовой кислоты способствует выработке и закреплению условной реакции избегания только у тех животных, для которых крик боли партнера является достаточно эффективным стимулом. Ни усиление сигналов оборонительного возбуждения путем использования двух «жертв», ни применение болевого раздражения током, ни химическое воздействие оротовой кислотой не влияют на крыс, исходя не реагирующих или слабо реагирующих на крик боли другой особи.

Последствия локального повреждения структур головного мозга. Совместно с М. Л. Пигаревой и Ф. А. Бразовской мы исследовали изменение реакций избегания крика боли у крыс после повреждения различных образований головного мозга. Для повреждения фронтальной и цингулярной областей коры удаляли соответствующую вышележащую пластинку черепной кости и производили термокоагуляцию мозговой ткани электродом из никромовой проволоки. Коагуляцию энторинальной области коры и подкорковых образований осуществляли с помощью стереотаксически введенных стальных электродов, изолированных лаком, за исключением кончика диаметром 0,1—0,2 мм (ток 2,5—3 мА в те-

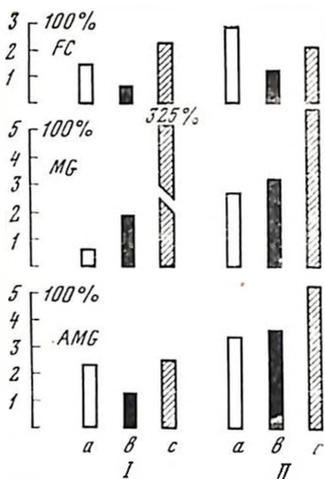


Рис. 171. Среднее для 10 дней время пребывания на педали (мин) двух групп крыс до (а) и после (б) повреждения фронтальной коры (FC), центрального серого вещества (MG) и миндалины (AMG)

I — группа высокореактивных крыс; II — группа низкореактивных крыс; с — отношение среднего времени пребывания на педали после операции к среднему времени до операции, принятому за 100%

честве 20–30 с). Индифферентный электрод прикрепляли к хвосту животного. Стереотаксические координаты определяли по атласу Е. Фифковой и Дж. Маршалла. К опытам приступали через 10–12 дней после операции. По окончании опытов головной мозг подвергали гистологическому контролю (окраска по методу Ниссля). Каждый 20-й срез толщиной 20–40 мкм окрашивали кризидиновометом.

Все исследованные нами отделы головного мозга можно разделить на три основные категории:

1) мозговые образования, повреждение которых не оказывает достоверного влияния на реакцию избегания у крыс, — цингулярная и энторинальная кора, гиппокамп, перегородка и маммиллярные тела;

2) структуры, эффект повреждения которых отчетлив и вместе с тем не зависит от индивидуальных особенностей животного, — фронтальная область коры;

3) структуры, последствия повреждения которых определяются индивидуальными особенностями животного до операции, — миндалины, центральное серое вещество и гипоталамус.

На рис. 171 представлены последствия повреждения фронтальной области коры, центрального серого вещества и миндалины у 30 крыс. Каждая группа из 10 крыс разделена на две подгруппы I и II в зависимости от чувствительности к крику боли партнера до операции. Удаление фронтальной коры уменьшило время пребывания на педали и в первой, и во второй подгруппе животных практически одинаково (44 и 41% соответственно). После разрушения центрального серого вещества время пребывания на педали резко возросло у животных, высокочувствительных к крику боли (325%). У крыс, находившихся на педали в среднем 2,65 мин. оно также возросло, но только на 121%. Двустороннее повреждение (53%) у крыс первой подгруппы и практически не изменило его во второй подгруппе (106%).

Эффект, противоположный последствиям амигдалэктомии, наблюдался после повреждения латерального гипоталамуса. Время пребывания на педали сократилось у крыс, ранее находившихся в «домике» сравнительно долго, и возросло у тех животных, которые большую часть пятиминутной экспозиции проводили в открытом пространстве. Иными словами, после повреждения латерального гипоталамуса все крысы становятся похожими друг на друга и проводят в «домике» и вне «домика» примерно одинаковое время. Для этих крыс характерно застревание в дверях «домика», когда одна половина тела животного находится на педали, а другая — в открытом пространстве.

Эксперименты с локальным повреждением структур головного мозга позволяют сделать следующие выводы.

1. Условная реакция избегания крика боли зависит от сохранности не одного какого-либо отдела мозга, а целого ряда мозговых образований: фронтальной коры, центрального серого вещества, миндалины и гипоталамуса.

2. Вместе с тем неправомерно утверждать, что условная реакция избегания осуществляется «мозгом как целым», потому что имеется ряд структур, повреждение которых заметно не сказывается на изучавшейся форме поведения. К их числу относятся, например, энторинальная и цингулярная кора, гиппокамп, перегородка и мамиллярные тела.

3. Участие мозговых образований в изучавшейся реакции тесно связано с функциональной специализацией этих образований, которая обнаруживается при исследовании других форм поведения: условнорефлекторного переключения пищевых и оборонительных рефлексов по Э. А. Асратяну, при выработке условных рефлексов с частичным (вероятностным) подкреплением [Симонов, Пигарева, Бразовская, 1978] и т. д.

4. Особый интерес представляет наличие структур (центральное серое вещество, миндалина и гипоталамус), эффект повреждения которых зависит от индивидуальных особенностей животного, выявленных до оперативного вмешательства. Можно предполагать, что именно эти структуры представляют нейроанатомический субстрат индивидуально различной реактивности крыс по отношению к сигналам оборонительного возбуждения партнера, равно как и ряда других форм поведения, присущих данному животному.

Заметим, что перечисленные нами структуры относятся к системе потребностно-мотивационных образований, связанных с определением качества действующих внешних стимулов. Повреждение структур, принадлежащих к так называемой информационной подсистеме и оценивающих вероятность подкрепления условных сигналов, либо вообще не влияет на реакцию избегания крика боли (гиппокамп), либо дает эффект, не зависящий от индивидуальных особенностей животного (фронтальные отделы коры). Эксперименты с локальным повреждением мозга, подобно опытам с введением оротовой кислоты, свидетельствуют о том, что наблюдавшиеся нами особенности условных реакций избегания

преимущественно зависят от индивидуальной специфики мотивационной сферы животных, а не от их способности к обучению.

Сопоставление полученных данных с результатами аналогичных опытов с участием человека. М. Н. Валуева [1970] и И. Н. Грызлова [1976] регистрировали изменения слуховых порогов и частоты сердцебиений в двух сериях экспериментов, причем в одном случае пропуск звукового сигнала сопровождался электрокожным раздражением запястья руки наблюдателя, а в другом случае — раздражением его партнера по опыту. Если судить о степени эмоционального напряжения по изменению частоты сердечных сокращений, то из 20 обследованных лиц 14 (т. е. 70%) обнаружили большую степень тревоги в ситуации, когда наказание угрожало им самим. У трех испытуемых зарегистрирована равная степень тревоги за партнера по опыту и за себя, а у трех других частота сердечных сокращений была максимальной, когда наказание подвергался партнер. Полученные различия невелики, но статистически значимы ($P=0,01$).

При исследовании слуховых порогов у 27 других лиц пороги понизились в ситуации, где наказанию подвергался партнер, по сравнению с ситуацией, где болевое раздражение наносили самому наблюдателю (у 9 человек, что составляет 30% всех обследованных лиц). Разумеется, общее число испытуемых в опытах М. Н. Валуевой и И. Н. Грызловой слишком невелико, чтобы считать отношение 2:1 стабильным распределением. Мы позволим себе обратить внимание только на три обстоятельства.

Первое. Сравнение результатов измерения порогов с личностными особенностями испытуемых по вопроснику Р. Б. Кетела показало, что лица, наиболее восприимчивые к ситуации наказания партнера за допущенные ими ошибки: а) хорошо контролируют свое поведение, б) адекватно ориентируются в среде, в) заботятся о своей репутации, г) неукоснительно выполняют социальные требования, д) обнаруживают высокую степень тревожности и склонность к социально детерминированной фрустрации.

Второе. По данным Э. А. Костандова [1977] пороги опознания эмоционально-значимых слов у лиц, совершивших противоправные действия, в 2/3 случаев выше, а в 1/3 случаев ниже, чем пороги опознания эмоционально-нейтральных словесных стимулов. Мы предполагаем, что решающее значение для смещения порога в ту или иную сторону в опытах Э. А. Костандова имел характер мотивации, на базе которой возникло эмоциональное напряжение. Преобладание мотивов самосохранения, боязнь разоблачения и наказания включали механизмы «психологической защиты» с характерным для них повышением порогов восприятия. Если же у субъекта доминировали мотивы тревоги за других людей, чувства раскаяния и вины, это сопровождалось обострением чувствительности и понижением порогов. Нередкое сосуществование мотивов первого и второго типов делает вполне возможным колебание порогов в обе стороны у одного и того же субъекта на протяжении одного и того же опыта.

Третье. В получивших широкую известность опытах С. Милгрэма [Milgram, 1974] две трети испытуемых студентов продолжали согласно инструкции усиливать раздражение электрическим током партнера, несмотря на имитацию этими партнерами «криков боли». Только одна треть отказалась от продолжения опыта. Аналогичное соотношение было обнаружено среди студентов в Нью-Хевене, Пристоне, Мюнхене, Риме и Австралии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реакция на сигналы болевого раздражения другой особи того же вида представляет важную и устойчивую характеристику индивидуальных особенностей животного, коррелирующую с другими особенностями его поведения. Явное преобладание реактивности к этим сигналам над экологической аверсивностью открытого пространства мы обнаружили у 31% исследованных крыс-самцов. Опыты с локальным повреждением структур головного мозга позволяют высказать предположение о том, что нейроанатомическим субстратом индивидуально различной реактивности крыс к сигналам оборонительного возбуждения партнера являются центральное серое вещество, миндалина и гипоталамус. Зависимость индивидуальных особенностей реагирования на крик боли преимущественно от потребностно-мотивационной сферы данного животного, а не от его способности к обучению объясняет, почему среди животных, стоящих на разных ступенях эволюционного развития (крыса, собака, обезьяна), обнаруживаются особи, в разной мере чувствительные к сигналам оборонительного возбуждения другого существа того же вида.

Представляет интерес тот факт, что в аналогичных опытах с участием человека высокая реактивность к ситуации, где за ошибки испытуемого наказывается его партнер, выявлена по сдвигам перцептивной деятельности и частоты сердцебиений примерно у 30% исследованных лиц.

ЛИТЕРАТУРА

- Абакаров А. Т. К механизму восстановления двигательных функций при поражениях сенсомоторных областей коры больших полушарий: Дис. ... канд. биол. наук. Горький, 1974.
- Абдуджадов А. С. Исследования межполушарных взаимоотношений при поляризации зрительной коры: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Л., 1975.
- Абуладзе К. С. К вопросу о функции симметричных центров.— *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, 1956, т. 4, № 2, с. 14.
- Аладжалова Н. А. Медленные электрические процессы в головном мозге. М.: Изд-во АН СССР, 1962.
- Александровский Ю. А. Клиническая фармакология транквилизаторов. М.: Медицина, 1973.
- Алексеев И. Ю., Каменкович В. М. Проприоцептивные влияния на слуховую функцию.— *Физиология человека*, 1977, т. 3, № 2, с. 324.
- Андреев Б. В. Анализ действия психодепрессантов в условиях эмоционального напряжения, вызванного стимуляцией гипоталамуса.— В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л.: Изд-во ЛМИ, 1975, с. 22.
- Андреев Б. В., Васильев Ю. П. и др. Некоторые аспекты изучения роли серотонинергических и холинергических нейромедиаторных систем при стрессе.— В кн.: Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л.: Изд-во ЛМИ, 1978, с. 56.
- Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. М.: Медицина, 1968.
- Анохин П. К. Системный анализ интегративной деятельности нейрона.— *Усп. физиол. наук*, 1974, т. 5, № 2, с. 5.
- Аршавский И. А. К проблеме инстинкта в связи с периодичностью онтогенеза.— В кн.: Эволюция функций нервной системы. М.: Медгиз, 1958, с. 190.
- Аршавский Ю. П., Беркинблит М. Б. и др. Значение сигналов, приходящих по различным спинно-мозжечковым путям, для работы двигательных центров ствола мозга при чесании.— В кн.: Нейронные механизмы интегративной деятельности мозжечка. Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1979.
- Асратян Э. А. Очерки по физиологии условных рефлексов. М.: Наука, 1970.
- Асратян Э. А. К физиологии подкрепления условного рефлекса.— *ЖВНД*, 1971, т. 21, вып. 1, с. 3.
- Асратян Э. А. Очерки по высшей нервной деятельности. Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1977.
- Балашова А. Н., Васильев Я. А. К вопросу о значении амплитуды биоэлектрических потенциалов неокортекса для осуществления двигательной реакции.— В кн.: Функциональное значение электрических процессов головного мозга. М., 1977, с. 5.
- Батуев А. С. Функция двигательного анализатора. Л., 1970.
- Белеиков Н. Ю. Эфаптическая передача возбуждения как фактор синхронизации нейронной активности.— В кн.: Современные проблемы электрофизиологии центральной нервной системы. М., 1967, с. 21.
- Белеиков Н. Ю. Височный неокортекс как звено активирующей системы мозга.— В кн.: Материалы симпозиума «XII съезд Всесоюзного физиологического о-ва СССР». Л., 1975, т. 1, с. 44.

- Беленков Н. Ю., Сосенков В. А.* О роли фронтальных областей коры полушарий в поведении кошек.— В кн.: Материалы симпозиума «Физиология лобных долей». Сухуми, 1972, с. 90.
- Беленков Н. Ю., Щербак В. П.* О роли височных областей неокортекса в интеграции мозговой деятельности.— ЖВНД, 1970, т. 20, вып. 2, с. 317.
- Беленков Н. Ю., Федотова Л. А.* О влиянии холодового выключения височного неокортекса на электрическую активность мозга кошки.— Физиол. журн. СССР, 1972, т. 58, № 2, с. 158.
- Беритов И. С.* Структура и функция коры большого мозга. М.: Наука, 1969, с. 322.
- Беригашивили И. С.* Память позвоночных животных, ее характеристика и происхождение. М.: Наука, 1974, с. 103.
- Бехтерева Н. П., Будзен П. В., Голицын Ю. Л.* Мозговые коды психической деятельности. Л.: Наука, 1977.
- Бианки В. Л.* Транскортикальная модуляция функциональной межполушарной асимметрии.— Физиол. журн. СССР, 1976, т. 62, № 9, с. 1276.
- Бианки В. Л., Абдурахманов А. С.* Межполушарные взаимоотношения при односторонней поляризации зрительной коры.— Физиол. журн. СССР, 1972, т. 58, № 5, с. 656.
- Бианки В. Л., Филиппова Е. Б.* О феномене межполушарной флуктуации доминирующей активности.— ЖВНД, 1973, т. 23, вып. 6, с. 1292.
- Богданович В. И., Кипиш Н. И.* Динамика пространственного распределения биопотенциалов коры головного мозга кролика в покое и при действии внешних раздражителей.— Биофизика, 1968, т. 13, № 6, с. 1070.
- Бругковский С.* О функциональных особенностях так называемых «немых» зон лобных долей животных.— В кн.: Лобные доли и регуляция психических процессов. М.: Изд-во МГУ, 1966, с. 100.
- Валуева М. И.* Психофизиологическое исследование одной из форм мотивации у человека.— Вопросы психологии, 1970, № 4, с. 127.
- Вальдман А. В., Звартау Э. Э., Козловская М. М.* Психофармакология эмоций. М.: Медицина, 1976.
- Василевский Н. И., Суворов Н. Б., Трубачев В. В.* Эндогенная ритмика нейронных популяций и адаптивное регулирование.— Физиол. журн. СССР, 1973, т. 59, № 12, с. 1852.
- Василевский Н. И., Трубачев В. В., Суворов Н. Б.* Изменения импульсной активности корковых нейронов при избирательном подкреплении выбранного диапазона их межимпульсных интервалов.— Нейрофизиология, 1972, т. 4, № 4, с. 339.
- Василевский Н. И., Трубачев В. В.* Системный анализ адаптивной саморегуляции функций организма (экспериментальные и теоретические основания и перспективы).— В кн.: Адаптивная саморегуляция функций. М.: Медицина, 1977, с. 11.
- Ватаева Л. А., Кассиль В. Г.* Вегетативные и поведенческие реакции при самораздражении мозговых структур положительного подкрепления у собак раннего возраста.— В кн.: Материалы VI Всесоюзной конференции по физиологии вегетативной нервной системы. Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1976, с. 61.
- Ватаева Л. А., Кассиль В. Г.* Формирование эмоционально-мотивационных реакций в раннем постнатальном онтогенезе у собак.— В кн.: Проблемы физиологии гипоталамуса. Киев: Изд-во КГУ, 1977, вып. II, с. 109.
- Вейн А. М.* Нарушения сна и бодрствования. М.: Медицина, 1974.
- Виноградова О. С.* Гиппокамп и память. М.: Наука, 1975, с. 333.
- Вишняев Ю. И., Клыгуль Т. А.* Фармакология малых транквилизаторов: Обзор литературы.— В кн.: Итоги науки. Фармакология, химиотерапевтические средства, токсикология. М.: Медицина, 1968, с. 38.
- Воробьева Т. М.* О роли взаимоотношений некоторых элементов лимбико-ретикулярного комплекса реакции самораздражения.— ЖВНД, 1969, т. 19, вып. 4, с. 680.
- Воропина М. Д., Тушмалова Н. А.* Влияние 5-гидрокситриптофана (предшественника серотонина) на пищедобывательные рефлексы у кроликов.— ЖВНД, 1963, т. 13, вып. 6, с. 1071.

- Галустьян Г. Э., Прянишников В. А. Цитоспектрофотометрическое исследование ГАМК-трансаминазы в коре мозжечка крыс.— Бюл. экпер. биол. и мед., 1978, № 5, с. 623.
- Гасанова У. Г. Функциональные свойства нейронов слуховой коры в управляемом эксперименте.— ЖВНД, 1973, т. 23, вып. 3, с. 585.
- Григорьян Г. А. Роль биологических потребностей в генезе стимуляции.— ЖВНД, 1975, т. 25, вып. 5, с. 987.
- Григорьян Г. А. Исследование механизмов избегания при стимуляции у крыс.— ЖВНД, 1976, т. 26, вып. 6, с. 1180.
- Григорьян Г. А., Куликов М. А., Мецкерский Р. М. Оценка подкрепляющих свойств самостимуляции при помощи показателя «рассогласования».— ЖВНД, 1976, т. 26, вып. 1, с. 111.
- Григорьян Г. А., Мецкерский Р. М. Зависимость частоты самостимуляции от параметров раздражающего стимула.— ЖВНД, 1976, т. 26, вып. 5, с. 1001.
- Григорьян Г. А., Мецкерский Р. М., Куликов М. А. Оценка «оптимальности» подкрепляющей стимуляции мозга.— ЖВНД, 1977, т. 27, вып. 6, с. 1312.
- Гринявичус К. А. Два подпроцесса ЭКОГ зрительной коры кролика: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Каунас, 1967.
- Грызлова И. И. Соотношение особенностей перцептивной деятельности в эмоциональных ситуациях разного типа и некоторых личностных характеристик.— В кн.: Нейрофизиологический подход к анализу внутривидового поведения. М.: Наука, 1976, с. 143.
- Данилова Л. К. Пищевые условные рефлексы у собак при стимуляции и разрушении вентрального гиппокампа.— ЖВНД, 1973, т. 23, вып. 3, с. 552.
- Дельгадо Х. Мозг и сознание. М.: Мир, 1971.
- Денисова А. С. О роли головки хвостатых ядер в условнорефлекторной деятельности собак.— ЖВНД, 1970, т. 20, вып. 5, с. 947.
- Долин А. О., Долина С. А. Патология высшей нервной деятельности. М.: Высшая школа, 1972, с. 384.
- Думенко В. И. Корреляционные отношения корковых потенциалов при формировании динамического стереотипа.— ЖВНД, 1974, т. 24, вып. 6, с. 1165.
- Дьячкова Г. И. Особенности созревания сенсорных механизмов пищедобывательного поведения в постнатальном онтогенезе: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1976.
- Ефремова Т. М., Труш В. Д. Динамика частотных характеристик биопотенциалов коры головного мозга кролика при становлении условного оборонительного рефлекса.— ЖВНД, 1971, т. 21, вып. 5, с. 963.
- Ефремова Т. М., Труш В. Д. Электрофизиологическое исследование некоторых видов внутреннего торможения.— ЖВНД, 1974, т. 24, вып. 2, с. 292.
- Ефремова Т. М., Морозов А. Т., Маркин В. П. Соотношение между биоэлектрическими процессами коры таламуса и ретикулярной формации среднего мозга при формировании оборонительного условного рефлекса у кролика.— ЖВНД, 1979, т. 29, вып. 5, с. 938.
- Зилов В. Г. Анализ тормозных влияний лобных отделов коры мозга на пищевые реакции кроликов.— ЖВНД, 1977, т. 27, вып. 3, с. 521.
- Иваницкий А. М. Мозговые механизмы оценки сигналов. М.: Медицина, 1976, с. 298.
- Иванов-Смоленский А. Г. Очерки нейрохимической психиатрии. М., 1974, с. 568.
- Илюхина В. А. Медленные биоэлектрические процессы головного мозга человека. Л.: Наука, 1977.
- Ньюченко Р. Ю. Фармакология поведения и памяти. Новосибирск: Наука, 1972, с. 233.
- Казаков В. Н., Казенкова Л. М., Шумилова Н. Е. К вопросу об интегративной деятельности ассоциативных ядер таламуса.— В кн.: Материалы XXIII совещания по проблемам ВНД. Горький, 1972, вып. 2, с. 198.
- Казаков В. Н., Кравцов П. Я. и др. Реакции нейронов медиальной группы ядер таламуса на раздражение фронто-базальных отделов неокортекса.— Нейрофизиология, 1977, т. 9, № 11, с. 11.

- Киселева О. В.* Анализ эффектов транквилизаторов в ситуации эмоционального напряжения, вызванного одновременным раздражением системы позитивного и негативного подкрепления мозга.— В кн.: Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости. Л.: Изд-во ЛМН, 1978, с. 61.
- Клинет И. И., Кориневский А. В., Курова Н. С.* Динамика пространственных соотношений биопотенциалов коры больших полушарий. М.: Наука, 1976.
- Клинет И. И., Кориневский А. В., Ястребов А. И.* Временная характеристика пространственной организации биоэлектрических процессов при передаче возбуждения в коре.— ДАН СССР, 1978, т. 241, № 5, с. 242.
- Коган А. Б.* Об электрографических показателях возбуждения и торможения в коре головного мозга.— Физиол. журн. СССР, 1958, т. 44, № 9, с. 810.
- Коган А. Б.* Об организации нервных клеток в нейронные ансамбли.— В кн.: Современные проблемы нейрокибернетики. Л.: Наука, 1972, с. 4.
- Коган А. Б.* Мозаики нейронной активности и процессы корковой деятельности.— В кн.: Основные проблемы электрофизиологии головного мозга. М.: Наука, 1974, с. 78.
- Кожешников В. А., Мещерский Р. М.* Современные методы анализа электроэнцефалограммы. М.: Медгиз, 1963.
- Копорский Ю. М.* Интегративная деятельность мозга. М.: Мир, 1970.
- Кориневский А. В.* Количественные оценки топограмм при множественном отведении потенциалов головного мозга: Дис. ... канд. биол. наук. М., 1975.
- Королькова Т. А.* Исследование ритмических электрических процессов, наступающих в коре головного мозга кроликов при угашении условных рефлексов.— Тр. Ин-та ВМД АН СССР, 1958, т. 3, с. 78.
- Костандов Э. А.* Восприятие и эмоции. М.: Медицина, 1977.
- Костюк П. Г.* Синаптические механизмы пластичности в центральной нервной системе.— В кн.: Саморегуляция нейрофизиологических механизмов интегративной и адаптивной деятельности. Л.: Наука, 1972.
- Косова Ю. И.* Влияние функционального холодового выключения височных областей неокортекса на нейрональную активность ретикулярной формации среднего мозга.— В кн.: Структурно-функциональные механизмы корковой интеграции. Горький, 1976, с. 114.
- Котляр Б. П., Шульговский В. В.* Динамика изменений тета-ритма и импульсной активности гиппокампа при ретикулярной стимуляции.— Научные доклады высшей школы. Серия биол., 1967, т. 3, с. 44.
- Кратин Ю. Г.* Электрические реакции мозга на тормозные сигналы. Л.: Наука, 1967, с. 257.
- Кратин Ю. Г.* Анализ сигналов мозгом. Л.: Наука, 1977, с. 240.
- Кратин Ю. Г., Зубкова Н. А.* и др. Анализ кошки световых сигналов по интенсивности после пересечения ручек верхних бугров четверохолмия.— ЖВНД, 1978, т. 28, вып. 1, с. 69.
- Кругликов Р. И., Долганов Г. В.* Влияние сковоламина на образование, сохранение и воспроизведение временных связей.— ЖВНД, 1972, т. 22, вып. 4, с. 837.
- Кругликов Р. И., Коштоянц О. Х., Вальцев В. Б.* О некоторых механизмах участия ацетилхолина в процессах формирования и фиксации временных связей.— ЖВНД, 1977, т. 27, вып. 5, с. 989.
- Крушинский Л. В.* Формирование поведения животных в норме и патологии. М.: Изд-во МГУ, 1960.
- Куналов П. С.* Очерк главнейших исследований советских физиологов в области высшей нервной деятельности.— В кн.: Достижения советской медицинской науки за 30 лет. М.: Изд-во АМН СССР, 1947, с. 77.
- Куналов П. С.* О механизме процесса условного возбуждения.— Физиол. журн. СССР, 1949, т. 35, № 5, с. 582.
- Куналов П. С.* Ситуационные условные рефлексы собак в норме и патологии. Л.: Медицина, 1964, с. 276.
- Ливанов М. Н.* Пространственная организация процессов головного мозга. М.: Наука, 1972.

- Ливанов М. И.* О механизме активирующего действия ретикулярной формации на кору головного мозга.— ДАН СССР, 1975, т. 224, № 6, с. 1460.
- Ливанов М. И.* Нейронные механизмы памяти.— Усп. физиол. наук. 1975, т. 6, с. 66.
- Ливанов М. И., Жадин М. И.* и др. Использование ЭЦВМ для постановки управляемого электрофизиологического эксперимента.— Биофизика, 1966, № 2, с. 306.
- Ливанов М. И., Кравченко В. А., Королькова Т. А.* Функциональное значение корреляции биопотенциалов коры головного мозга.— Бюл. exper. биол. и мед., 1967, т. 64, № 1, с. 14.
- Лишак К., Андьян Л.* Зависимость между электрической активностью коры и прекращением движений, вызванным раздражением медиального таламуса.— В кн.: Основные проблемы электрофизиологии головного мозга. М.: Наука, 1974, с. 188.
- Ломарев М. П.* Роль фронтальной коры в организации эмоциональноповеденческих реакций, вызванных стимуляцией гипоталамуса и натуральными раздражителями.— ЖВНД, 1978, т. 28, вып. 4, с. 792.
- Любимов Н. И.* Многоканальная организация афферентного проведения в анализаторных системах головного мозга: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1969.
- Любимов Н. И.* О локализации центральных механизмов условного оборонительно-двигательного рефлекса.— В кн.: Структурно-функциональные механизмы корковой интеграции. Горький, 1976, с. 91.
- Любимов Н. И.* Иерархия центральных механизмов условного оборонительного рефлекса.— В кн.: Принципы и механизмы формирования функциональных систем организма. Нови-Сад: СФРЮ, 1977а, с. 9.
- Любимов Н. И.* Реорганизация механизмов управления передней конечностью в условиях перерезки ее классических афферентных связей на уровне среднего мозга.— В кн.: Компенсаторные и адаптивные процессы в центральной нервной системе. Иркутск, 1977б, с. 79.
- Любимов Н. И., Туров А. Ф., Саканделидзе Р. В.* Транскомиссуральные афферентные проекции лемнисковой и спино-ретикуло-таламической систем.— ЖВНД, 1978, т. 28, вып. 6, с. 1212.
- Макаренко Ю. А., Карнович Э. А.* и др. О сроках формирования механизмов «наград» и «наказания» у крыс в постнатальном онтогенезе.— ЖВНД, 1977, т. 27, вып. 2, с. 282.
- Мартьянов И. И.* Условнорефлекторные реакции при различном содержании норадреналина и ацетилхолина в мозге.— В кн.: Материалы V совещания по проблеме «Гисто-гематические барьеры», посвященного 100-летию со дня рождения академика Л. С. Штерна: Тез. докл. М., 1978, с. 327.
- Мещерский Р. М., Григорьян Г. А.* Количественная оценка и анализ временной структуры реакции самостимуляции.— ЖВНД, 1974, т. 24, вып. 6, с. 1287.
- Мещеряков В. П.* Динамика условнорефлекторных перестроек зрительного опознания и обнаружения у человека.— ДАН СССР, 1977, т. 237, № 4, с. 981.
- Мещеряков В. П., Никитин Г. И.* и др. Установка для экспресс-картирования рецептивных полей зрительных нейронов.— ЖВНД, 1977, т. 27, вып. 5, с. 1100.
- Микеладзе А. Л.* Характер распределения перерожденных волокон в головном мозге кошек после повреждения коры грушевидной доли.— В кн.: Структура и функции архипалеокортекса. V Гагрские беседы. М.: Наука, 1968, с. 100.
- Миллер Н.* Некоторые возможности использования в клинике висцерального обучения и биологической обратной связи.— В кн.: Современные тенденции в нейрофизиологии. Л.: Наука, 1977, с. 164.
- Михайлова Н. Г.* Особенности активации при самораздражении у крыс.— В кн.: Физиологические особенности положительных и отрицательных эмоциональных состояний. М.: Наука, 1972, с. 32.
- Муравьева Н. П.* Условнорефлекторные стереотипы в норме и патологии. М.: Медицина, 1976.

- Наумова Т. С.* Электрофизиологический анализ механизмов формирования условного рефлекса. Л.: Медицина, 1968.
- Наумова Т. С., Бобкова Р. М.* Анализ мультисенсорного взаимодействия на пейронах кохлеарных ядер.— ЖВНД, 1972, т. 22, вып. 2, с. 394.
- Паута В.* Обзор анатомических связей префронтальной коры.— В кн.: Проблемы динамических локализаций функции мозга. М.: Медицина, 1963, с. 67.
- Павикова Р. В., Фомин Б. А.* и др. Ответы зрительной коры кролика при разных длительностях стимула.— ЖВНД, 1973, т. 23, вып. 5, с. 1043.
- Нестерович Н. А., Петряевская Н. В.* Влияние психотропных средств на аффективные проявления эмоционального стресса в стадии «защиты».— В кн.: Психофармакология эмоционального стресса и зоосоциального взаимодействия. Л.: Изд-во ЛМН, 1975, с. 47.
- Образцова Г. А.* Вопросы онтогенеза высшей нервной деятельности. М.; Л.: Наука, 1964, с. 202.
- Олдс Дж.* Выявление подкрепляющих систем головного мозга методом самораздражения.— В кн.: Механизмы целого мозга. М.: Наука, 1963, с. 199.
- Олдс Дж.* Нейроны «награды» и самостимуляция мозга.— В кн.: Функциональное значение электрических процессов головного мозга. М.: Наука, 1977, с. 329.
- Орловский Г. П., Павлова Г. А.* Вестибулярные реакции пейронов различных нисходящих трактов у кошек с мозжечком и без мозжечка.— Нейрофизиология, 1972, т. 4, № 3, с. 303.
- Орджоникидзе Ц. А.* Влияние повреждения хвостатого ядра на поведенческие реакции кошек.— Тр. Ин-та физиол. АН ГССР, 1963, т. 13, с. 113.
- Островская Р. У., Воронова Т. А.* Антагонистическое влияние бипукуллина и тиосемикарбазида на транквилизирующие эффекты диазепам.— Бюл. экпер. биол. и мед., 1977, № 3, с. 293.
- Павлов И. П.* Лекции о работе больших полушарий головного мозга. М.; Л.: ОГНЗ, 1927.
- Павлов И. П.* Условный рефлекс.— Полн. собр. соч. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1951, т. 3, кн. 2, с. 320.
- Павлов И. П.* Собрание сочинений. М., 1951, т. 4, с. 39.
- Павлыгина Р. А., Маликова А. К., Хори Я.* Анализ спектров мощности и функций когерентности биопотенциалов неокортекса при формировании доминанты позы.— ЖВНД, 1979, т. 29, вып. 6, с. 1299.
- Павлыгина Р. А., Михайлова Н. Г., Симонов П. В.* Самостимуляция постоянным током у крыс.— ЖВНД, 1975, т. 25, вып. 1, с. 29.
- Паткина Н. А.* Фармакологическое изучение системы «поощрения» и «наказания».— В кн.: Нейрофармакологическая регуляция системных процессов. Л.: Изд-во ЛМН, 1974, с. 93.
- Петряевская Н. В., Андреев Б. В.* Системный принцип оценки эффектов психотропных средств на модели целенаправленного пищедобывательного поведения.— В кн.: Нейрофармакологическая регуляция системных процессов. Л.: Изд-во ЛМН, 1974, с. 116.
- Раевский В. В.* Сравнительный анализ формирования первичных ответов орбитальной I соматической коры в раннем онтогенезе.— В кн.: Материалы VI Всесоюзной конференции по электрофизиологии ЦНС. Л.: Наука, 1971, с. 219.
- Раевский В. В., Юркевич С. О.* Влияние синего пятна на фоновую и вызванную активность пейронов сомато-сенсорной зоны коры в раннем постнатальном онтогенезе кошки.— ЖВНД, 1979, т. 29, вып. 4, с. 861.
- Рабинович М. Я.* Электрофизиологический анализ активности различных слоев коры больших полушарий при формировании условного рефлекса.— ЖВНД, 1961, т. 11, вып. 3, с. 463.
- Рабинович М. Я.* Замыкательная функция мозга. М.: Медицина, 1975.
- Русалов В. М.* Нейродинамические основы индивидуального поведения человека: Дис. ... д-ра пед. наук. М., 1978.
- Русинов В. С.* Доминанта: Электрофизиологическое исследование. М.: Медицина, 1969.
- Русинов В. С., Гриндель О. М.* Межцентральные отношения и их изменение

- при афферентных раздражениях по данным математического анализа ЭЭГ человека.— *ЖВНД*, 1975, т. 25, вып. 3, с. 552.
- Свердлов Ю. С., Кожечкин С. П.* Влияние глицина и гамма-аминомасляной кислоты на возбудимость центральных окончаний первичных афферентных волокон.— *Нейрофизиология*, 1975, т. 7, № 4, с. 388.
- Свидерская Н. Е., Скорикова С. Е.* Спектрально-корреляционный анализ биоэлектрической активности мозга человека при интеллектуальном напряжении.— В кн.: *Функциональное значение электрических процессов головного мозга*. М.: Наука, 1977, с. 76.
- Силаков В. Л., Хананашвили М. М.* и др. Нейронные механизмы сенсорной интеграции в системе зрительного анализатора.— *ЖВНД*, 1977, т. 27, вып. 6, с. 1207.
- Симонов П. В.* Теория отражения и психофизиология эмоций. М.: Наука, 1970, с. 140.
- Симонов П. В.* Условные реакции эмоционального резонанса у крыс.— В кн.: *Нейрофизиологический подход к анализу внутривидового поведения*. М.: Наука, 1976, с. 6.
- Симонов П. В.* Реакция избегания у крыс, наблюдающих борьбу двух других особей.— *ЖВНД*, 1978, т. 28, вып. 1, с. 173.
- Симонов П. В., Темников Ф. Е.* Адаптивные биоэлектронные системы восприятия, обучения и управления.— В кн.: *Бионика*. М.: Наука, 1965, с. 77.
- Симонов П. В., Пизарева М. Л., Бразовская Ф. А.* Реакция избегания болевого раздражения партнера у крыс с локальным повреждением мозга.— *ЖВНД*, 1978, т. 28, вып. 2, с. 514.
- Соколов Е. Н., Данилова Н. Н.* Нейронные корреляты функционального состояния мозга.— В кн.: *Функциональные состояния мозга*. М.: Изд-во МГУ, 1975.
- Сосенков В. А.* Исследование поведения кошек при функциональных холодовых выключениях неокортекса и его отделов.— Дис. ... д-ра мед. наук. Горький, 1974.
- Сосенков В. А., Чирков В. Д.* Исследование электрической активности нейронов коры полушарий у кошек при ее охлаждении.— *Нейрофизиология*, 1970, т. 1, вып. 1, с. 59.
- Сотниченко Т. С.* Кортико-фугальные пути от различных полей слуховой коры кошки к сенсорным тройничным ядрам и вентробазальному комплексу таламуса.— *Нейрофизиология*, 1977, т. 9, вып. 5, с. 550.
- Степанова Т., Грачев К.* Генерализованная эпилепсия — электрофизиологические паттерны и механизмы.— В кн.: *Строеж и функции на мозька*. София, Изд-во БАН, 1976, кн. 1, с. 173.
- Сыренский В. И.* Механизмы саморегуляции головного мозга. Л.: Медицина, 1970.
- Тарасова О. С.* Микроэлектрофизиологическая характеристика созревания нейронов ядра лицевого нерва в постнатальном онтогенезе кошки.— В кн.: *Афферентная функция полости рта и проблема переработки сенсорной информации*. М., 1976, с. 490.
- Тетеничук Э. В., Мехова Г. М.* и др. Роль миндалевидного комплекса в угнетающем действии серотонина и 5-окситриптофана на условнорефлекторную деятельность белых крыс.— *ЖВНД*, 1974, т. 24, вып. 6, с. 1227.
- Троицкин В. А.* Некоторые итоги изучения высшей нервной деятельности в онтогенезе.— *ЖВНД*, 1952, т. 2, вып. 4, с. 561.
- Трубачев В. В.* Анализ активности нейронных популяций головного мозга кролика в процессе адаптивной саморегуляции организма.— *ЖВНД*, 1977, т. 27, вып. 5, с. 1005.
- Трубачев В. В., Василевский П. И., Суворов П. Б.* Системный анализ и управляемый эксперимент в изучении механизмов интегративной деятельности мозга.— В кн.: *Очерки прикладной нейрокибернетики*. Л.: Медицина, 1973, с. 121.
- Трубачев В. В., Марьман В. Г.* Оператное обусловливание спонтанной и вызванной биоэлектрической активности мозга.— *Физиология человека*, 1978, т. 4, № 1, с. 112.
- Фишарджян В. В., Саркисян Д. С., Манвелян Л. Р.* Классификация вестибуло-

- спинальных нейронов ядра Дейтерса кошки.— *Нейрофизиология*, 1975, т. 7, № 6, с. 617.
- Фацарджян В. В., Саркисян Д. С.* и др. Электрофизиологическое исследование топографической организации латерального вестибулярного ядра Дейтерса.— *Физиол. журн. СССР*, 1972, т. 58, № 12, с. 1827.
- Фифкова Е., Маршал Дж.* Стереотаксические атласы мозга кошки, кролика и крысы.— В кн.: *Электрофизиологические методы исследования*. М.: Изд-во иностр. лит., 1962.
- Фокин В. Ф.* Динамика формирования активного оборонительного рефлекса у кошек.— *ЖВНД*, 1975, т. 25, № 4, с. 752.
- Фойберг Е.* Роль миндалевидных ядер в поведении животных.— В кн.: *Рефлексы головного мозга*. М.: Наука, 1965, с. 382.
- Фролов А. А., Соколов С. С.* Достоверность оценок функций спектральной плотности и когерентности при использовании алгоритма быстрого преобразования Фурье.— В кн.: *Методика и аппаратура для исследования психофизиологических характеристик человека-оператора*. М.: Наука, 1977, с. 91.
- Хананашвили М. М.* Операция выключения функции больших полушарий головного мозга.— *Физиол. журн. СССР*, 1961, т. 47, № 5, с. 661.
- Хананашвили М. М.* Экспериментальная патология высшей нервной деятельности. М.: Медицина, 1978, с. 368.
- Хананашвили М. М., Зиркешев Э. Г., Силаков В. А.* Проявление эффекта обусловливания (выработки «временной связи») на нейронах коры изолированной от подкорковых влияний.— *Физиол. журн. СССР*, 1971, т. 57, № 4, с. 490.
- Хананашвили М. М., Петров Е. С.* Определение зон головного мозга, участвующих в формировании положительных и отрицательных эмоциональных состояний в условиях естественной двигательной активности животного.— *ЖВНД*, 1974, т. 24, № 4, с. 876.
- Хаятин С. И., Дмитриева Л. П.* Роль пищевой мотивации в организации гнездового поведения птенцов мухоловки-пеструшки (*Muscicapa hypoleuca*).— *Зоол. журн.*, 1976, т. 55, № 4, с. 577.
- Хаятин С. И., Дмитриева Л. П.* Поведенческие механизмы, синхронизирующие развитие птенцов одной семьи при неодновременном их вылуплении.— *Зоол. журн.*, 1977, т. 56, № 8, с. 1195.
- Хори Я., Ямагучи К.* Особенности доминантного очага, вызванного аподией поляризацией в двигательной коре кролика.— В кн.: *Основные проблемы электрофизиологии головного мозга*. М.: Наука, 1974, с. 83.
- Черников Ф. Р.* Сравнительный анализ проведения вкусовой и тактильной афферентации от рецепторов языка: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1976.
- Чирков В. Д.* Роль несинаптического (эфантического) фактора в происхождении и развитии эпилептиформных состояний. Горький, 1973.
- Швец Т. Б.* Отражение процесса формирования условного рефлекса в сдвигах уровня постоянного потенциала.— *ЖВНД*, 1975, т. 25, вып. 3, с. 463.
- Шевелев И. А.* Пластичность специализированных детекторных свойств нейронов зрительной коры.— В кн.: *Сенсорные системы*. Л.: Наука, 1977, с. 20.
- Шевелев И. А., Вердеревская Н. И.* Изменение рецептивных полей зрительной коры при повышении уровня бодрствования кошки.— *ЖВНД*, 1979, т. 29, вып. 5, с. 1001.
- Шевелев И. А., Вердеревская Н. И.* и др. Формирование и функциональное значение темновых рецептивных полей зрительной коры кошки.— *ЖВНД*, 1977, т. 27, вып. 6, с. 1159.
- Шевелев И. А., Вердеревская Н. И., Марченко В. Г.* Полная перестройка детекторных свойств нейронов зрительной коры кошки в зависимости от условий адаптации.— *ДАН СССР*, 1974, т. 217, № 2, с. 493.
- Шевелев И. А., Максимова Н. В.* Адаптивность рецептивных полей нейронов зрительной коры.— В кн.: *Сенсорные системы*. Л.: Наука, 1979.
- Шевелев И. А., Марченко В. Г., Вальцев В. Б.* Универсальный фотостимулятор для исследования зрительной системы человека и животных.— В кн.:

- Методическое и техническое обеспечение нейрофизиологического эксперимента. М.: Наука, 1976, с. 63.
- Шевелев И. А., Марченко В. Г.* Световая чувствительность нейронов зрительной коры кошки в разных зонах их рецептивных полей.— *Нейрофизиология*, 1979, т. 11, № 2, с. 117.
- Шумилина А. И.* Функциональное значение лобных областей коры головного мозга в условнорефлекторной деятельности собаки.— В кн.: *Проблемы высшей нервной деятельности*. М.: Изд-во АМН СССР, 1949, с. 561.
- Шумилова Н. Е.* Влияние разрушения ассоциативных ядер таламуса на условнорефлекторную деятельность кошек.— *ЖВНД*, 1972, т. 22, № 6, с. 22
- Шугаев Н. П.* Изменение электрической веретенообразной активности в мидалевидном ядре мозга кошки при осуществлении пищедобывательного рефлекса.— *ЖВНД*, 1973, т. 23, № 4, с. 738.
- Шудейкина К. В.* Системная организация пищевого поведения. М.: Наука, 1972.
- Шудейкина К. В., Раевский В. В.* Микроионофоретическая характеристика стволковых нейронов плода кошки.— *Журн. эвол. биохим. и физиол.*, 1974, т. 10, № 6, с. 617.
- Шустин А. И.* Физиология лобных долей головного мозга. Л.: Медгиз, 1955.
- Эйди У. Р.* Кооперативные механизмы восприимчивости мозговой ткани к внешним и внутренним электрическим полям.— *Физиология человека*, 1975, т. 1, № 1, с. 59.
- Экклс Д.* Тормозные пути центральной нервной системы. М.: Мир, 1971.
- Якупова Л. П., Игнатьев Д. А.* Влияние мезэнцефалической ретикулярной системы на синхронность протекания корковых вызванных потенциалов.— *ЖВНД*, 1977, т. 27, вып. 1, с. 126.
- Янсон З. А.* Влияние мезэнцефалической ретикулярной формации на пространственную синхронизацию биопотенциалов головного мозга.— *ЖВНД*, 1973, т. 23, вып. 1, с. 159.
- Физиология сенсорных систем. Ч. 1. Физиология зрения. Л.: Наука, 1971.
- Физиология сенсорных систем. Ч. 2. Л.: Наука, 1972.
- Abzug C., Maeda M. et al.* Cortical branching of lumbar vestibulospinal axons.— *J. Physiol., London*, 1974, vol. 243, N 2, p. 499.
- Afelt Z.* Reflex activity in chronic spinal cats.— *Acta neurobiol. exp.*, 1970, vol. 30, N 2, p. 129.
- Affanni J., Marchiafava P. L., Zernicki B.* Orientation reactions in the midpontine pretrigeminal cat.— *Arch. ital. biol.*, 1962a, vol. 100, N 3, p. 297.
- Affanni J., Marchiafava P. L., Zernicki B.* Conditioning in the midpontine pretrigeminal cat.— *Arch. ital. biol.*, 1962b, vol. 100, N 3, p. 305.
- Aitken J. T., Bridger J. E.* Neuron size and neuron population density in the lumbosacral region of the cat's spinal cord.— *J. Anat., London*, 1961, vol. 95, N 1, p. 38.
- Akaike T., Fanardjian V. V. et al.* Cerebellar control of the vestibulospinal tract cells in rabbit.— *Exp. Brain Res.*, 1973, vol. 18, N 4, p. 446.
- Alexander G. E., Fuster J. M.* Effects of cooling prefrontal cortex on cells firing in the nucleus medialis dorsalis.— *Brain Res.*, 1973, vol. 61, N 1, p. 93.
- Allen G. I., Sabah N. H., Toyama K.* Synaptic actions of peripheral nerve impulses upon Deiters neurones via the climbing fibre afferents.— *J. Physiol., London*, 1972, vol. 226, N 2, p. 311.
- Altman J., Brunner R. L., Bayer S. A.* The hippocampus and behavioral maturation.— *Behav. Biol.*, 1973, vol. 8, N 5, p. 557.
- Andersson G., Oscarsson O.* Identification of the cerebellar cortical zones projecting to the lateral vestibular nucleus in the cat.— *Acta physiol. scand.*, 1976, vol. 71, suppl. 400, p. 65.
- Andersson G., Oscarsson O.* Climbing fiber microzones in cerebellar vermis and their projection to different groups of cells in the lateral vestibular nucleus.— *Exp. Brain Res.*, 1978, vol. 32, N 4, p. 565.
- Angyán L.* Cardiovascular effects of septal, thalamic, hypothalamic and midbrain self-stimulation.— *Physiol. Behav.*, 1978, vol. 20, N 3, p. 217.
- Angyán L., Kajtar P., Sik E.* Correlation between thalamic induced cortical spike and wave activity and behavior in unrestrained cats.— *Acta physiol. Acad. sci. hung.*, 1967, vol. 32, N 4, p. 291.

- Andy O. J., Peeler D. F.* et al. The hippocampal contribution to «learning and memory»: Information retrieval and comparison.— *Condit. Reflex*, 1968, vol. 3, p. 217.
- Applebaum A. E., Beal J. E.* et al. Organization and receptive fields of primate spinothalamic tract neurons.— *J. Neurophysiol.*, 1975, vol. 38, N 3, p. 572.
- Arduini A., Hirao T.* On the mechanism of the EEG sleep patterns elicited by acute visual deafferentation.— *Arch. ital. biol.*, 1959, vol. 97, N 2, p. 140.
- Arens D. M.* Reinforcing and emotional consequences of electrical self-stimulation of subcortical limbic-forebrain.— *Physiol. and Behav.*, 1979, vol. 5, N 12, p. 1461.
- Barber R. P., Vaughn J. E.* et al. GABAergic terminals are presynaptic to primary afferent terminals in the substantia gelatinosa of the rat spinal cord.— *Brain Res.*, 1978, vol. 141, N 1, p. 35.
- Barker J. L., Nicoll R. A.* The pharmacology and ionic dependency of amino acid responses in the frog spinal cord.— *J. Physiol., London*, 1973, vol. 228, N 2, p. 259.
- Barker J. L., Nicoll R. A., Padjen A.* Studies on convulsants in the isolated frog spinal cord. I. Antagonism of amino acid responses.— *J. Physiol., London*, 1975, vol. 245, N 3, p. 521.
- Barker J. L., Nicoll R. A., Padjen A.* Studies on convulsants in the isolated frog spinal cord. II. Effects on root potentials.— *J. Physiol., London*, 1975, vol. 245, N 2, p. 537.
- Barnhart S. S., Abbott D. W.* Dissociation of learning and meprobamate.— *Psychol. Rept.*, 1967, vol. 20, p. 520.
- Baron D. H., Matthews B. H. C.* The interpretation of potential changes in the spinal cord.— *J. Physiol., London*, 1938, vol. 92, N 2, p. 276.
- Baylor D. A., Nicholls J. G.* Changes in extracellular potassium concentration produced by neuronal activity in the central nervous system of the leech.— *J. Physiol., London*, 1969, vol. 203, N 2, p. 555.
- Batini C., Moruzzi G.* et al. Effects of complete pontine transection on the sleep-wakefulness rhythm: The midpontine pretrigeminal preparation.— *Arch. ital. biol.*, 1959, vol. 97, N 1, p. 1.
- Batini C., Palestini M.* et al. EEG activation patterns in the midpontine pretrigeminal cat following sensory deafferentation.— *Arch. ital. biol.*, 1959, vol. 97, N 1, p. 26.
- Baum Kirsten.* Vergleiche anatomische Untersuchung über die Ohrmuskulatur verschiedener Säugetiere.— *Anat. Anz.*, 1904, S. 24.
- Bear D. M., Sasaki H., Ervin F. R.* Sequential change in receptive field of striate neurons in dark adapted cats.— *Exp. Brain Res.*, 1971, vol. 43, N 3, p. 256.
- Belenkov N.* Temporal cortex as a part of the cerebral activating system.— *Activ. nerv. super. Praga*, 1977, vol. 19, N 1, p. 66.
- Benevento L. A., Gretzfeldt O. D., Kuhnt U.* Significance of intracortical inhibition.— *Nature*, 1972, vol. 282, p. 1247.
- Biofeedback and behavior / Ed. J. Beatty, H. Legewie, N. Y.: Plenum Press, 1977.
- Bishop P. O., Henry G. H.* Striate neurones receptive field concepts.— *Invest. Ophthalmol.*, 1972, vol. 11, p. 346.
- Bisti S., Clement R.* et al. Spatial frequency and orientation tuning curves of visual neurones in the cat: Effects of mean luminance.— *Exp. Brain Res.*, 1977, vol. 27, N 3/4, p. 335.
- Blakemore C., Tobin E. A.* Lateral inhibition between orientation detectors in the cat's visual cortex.— *Exp. Brain Res.*, 1972, vol. 45, N 4, p. 439.
- Blanchard D. C., Blanchard R. J.* et al. Movement arrest and the hippocampus.— *Physiol. Psychol.*, 1977, vol. 5, p. 331.
- Bland B. H., Vanderwolf C. H.* Electrical stimulation of the hippocampal formation: behavioral and bioelectrical effects.— *Brain Res.*, 1972, vol. 43, N 1, p. 89.
- Bliss D. K., Sledjeski M., Leiman G.* State dependent choice behavior in the rhesus monkey.— *Neuropsychology*, 1971, vol. 9, N 1, p. 51.
- Bliss D. K.* Alcohol steady state and drugdissociated learning in goldfish: Paper presented at the Eastern Psychol. Assoc. meeting. Boston, 1972.
- Bliss D. K.* Dissociated learning and state-dependent retention induced by Pen-

- tobarbital in Rhesus Monkeys.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1973, vol. 84, N 1, p. 149.
- Bloedel J.* Cerebellar afferent systems: A review.— *Progr. Neurobiol.*, 1973, vol. 2, p. 1.
- Blomfield S., Marr D.* How the cerebellum may be used.— *Nature*, 1970, vol. 227, N 5264, p. 1224.
- Bobiller P., Petitjean F.* et al. Differential projections of the nucleus raphe and nucleus raphe centralis as recalled by autoradiography.— *Brain Res.*, 1975, vol. 85, N 2, p. 205.
- Bohlin G.* Susceptibility to sleep during a habituation procedure as related to individual differences.— *J. Exp. Res. Person.*, 1972, vol. 6, N 2—3, p. 248.
- Bower G. H., Miller N. E.* Rewarding and punishing effects from stimulating the same place in the rat's brain.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1958, vol. 51, N 6, p. 669.
- Bozkov V., Radil-Weiss T.* To the generation of twodimensional probabilistic images and the determination of their statistical characteristics.— *Kybernetika*, 1971, vol. 7, p. 269.
- Bradley P., Berry M.* The effects of reduced climbing and parallel fibre input on Purkinje cell dendritic growth.— *Brain Res.*, 1976, vol. 109, p. 133, N 1.
- Bremner F. J.* Hippocampal electrical activity during classical conditioning.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1968, vol. 66, N 1, p. 35.
- Brodal A., Szabo T., Torvik A.* Corticofugal fibers to sensory trigeminal nuclei and nucleus of solitary tract.— *J. Comp. Neurol.*, 1956, vol. 106, N 2, p. 527.
- Brown J. S.* The motivation of behavior. N. Y. etc.: McGraw-Hill Co., 1961.
- Brown P. B., Fuchs J. L.* Somatotopic representation of hind limb skin in cat dorsal horn.— *J. Neurophysiol.*, 1975, vol. 38, N 1, p. 1.
- Bruggencate G., Lux H. D., Liebt L.* Possible relationship between extracellular potassium activity and presynaptic inhibition in the spinal cord of the cat.— *Pflügers' Arch.*, 1974, Bd. 349, N 4, S. 301.
- Bruggencate G., Teichmann R., Weller E.* Neuronal activity in the lateral vestibular nucleus of the cat.— *Pflügers Arch.*, 1975, Bd. 360, N 4, S. 301.
- Buchwald N. A., Heuser G.* et al. The «caudatespindles». III. Inhibition by high frequency stimulation of subcortical structures.— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1961, vol. 13, N 4, p. 525.
- Buchwald J., Holstein S., Weber D.* Multiple unit recording: Technique, interpretation and experimental applications.— In: *Bioelectric recording techniques* / Ed. R. Thompson, M. Patterson. N. Y.: Acad. Press, 1973, p. 201.
- Bueno O. F. A., Carlini E. A.* Dissociation of learning in marihuana tolerant rats.— *Psychopharmacology*, 1973, vol. 29, p. 231.
- Buisseret P., Imbert M.* Visual cortical cells: Their developmental properties in normal and dark reared kittens.— *J. Physiol.*, 1976, vol. 255, N 2, p. 511.
- Bustamante J. A., Jordan A.* et al. Stade dependent learning in Humans — Reprint uit of *Neurol. and Psychol. Acad. Sci. Havana*, 1970, p. 1.
- Buzsaki G., Grastyán E., Lénárd L.* Hippocampal inhibition and the fornix.— *Behav. Biol.*, 1978, vol. 22, N 1, p. 67.
- Carlier E., Cherubini E.* et al. Resection des nerfs faciaux et de la musculature periculaire. Leur conséquences chez le *Papio papio* photosensible.— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1973, vol. 35, N 1, p. 13.
- Carmel P. W., Starr A.* Acoustic and nonacoustic factors modifying middle-ear muscle activity in waking cats.— *J. Neurophysiol.*, 1963, vol. 26, N 4, p. 598.
- Carreras M., Andersson S. A.* Functional properties of neurons of the cerebral cortex of the cat.— *J. Neurophysiol.*, 1963, vol. 26, N 1, p. 100.
- Cervero F., Iggo A., Molony V.* Responses of spinocervical tract neurones to noxious stimulation of the skin.— *J. Physiol.*, 1977, vol. 267, N 2, p. 537.
- Chalupa L., Battersby W., Frumkes T.* Some subcortical determinants of visual cortical excitability in the cat.— *Intern. J. Neurosci.*, 1973, vol. 5, N 4, p. 1.
- Chalupa L. H., Rhoades R. W.* Responses of visual, somatosensory and auditory neurons in the Golden hamsters superior colliculus.— *J. Physiol.*, 1977, vol. 270, N 3, p. 595.
- Chiorini J. R.* Slow potential changes from cat cortex and classical aversive conditioning.— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1967, vol. 23, N 1, p. 90.

- Clarke W. B., Bowsher D. Terminal distribution of primary afferent trigeminal fibers in the rat.— *Exp. Neurol.*, 1962, vol. 6, N 5, p. 372.
- Colonnier M. L. The structural design of the neocortex.— In: *Brain and conscious experience* / Ed. J. C. Eccles. B.: N. Y.: Springer-Verl., 1966.
- Costa, Cuidotti A. et al. New concepts on the mechanism of action of benzodiazepines.— *Life Sci.*, 1975, vol. 17, N 2, p. 167.
- Cowan P. E., Barnett S. A. The new-object and new-place reactions of *Rattus rattus* L.— *Zool. J. Linnean Soc.*, 1975, vol. 56, N 3, p. 219.
- Creutzfeldt O. D., Heggelund P. Neural plasticity in visual cortex of adult cats after exposure to visual patterns.— *Science*, 1975, vol. 188, N 4192, p. 1025.
- Curtis D. R., Tebecis A. K. Bicuculline and thalamic inhibition.— *Exp. Brain Res.*, 1972, vol. 46, N 2, p. 210.
- Curtis D. E., Eccles J. C., Lundberg A. Intracellular recording from cells in Clarke's column.— *Acta physiol. scand.*, 1958, vol. 43, N 3—4, p. 303.
- Curtis D. R., Lodge D., Brand S. J. GABA and spinal afferent terminal excitability in the cat.— *Brain Res.*, 1977, vol. 130, N 2, p. 360.
- Dabrowska J., Drzewiecka B. Comparison of the septal lesion effects on visual and spatial discriminations in rats.— *Acta neurobiol. exp.*, 1975, vol. 35, N 3, p. 255.
- Dabrowska J., Maj B. Deficit in postoperative learning and retention of complex tasks by septal rats.— *Acta neurobiol. exp.*, 1978, vol. 38, N 1, p. 31.
- Dabrowska J., Pluta R. Facilitatory effect of darkeness upon spatial reversal learning in septal rats.— *Acta neurobiol. exp.*, 1978, vol. 38, N 4, p. 223.
- Davidoff R. A. Penicillin and presynaptic inhibition in the amphibian apinal cord.— *Brain Res.*, 1972, vol. 36, N 1, p. 218.
- Delgado J. M. R., Sevillano M. Evolution of repeated hippocampal seizures in the cat.— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1961, vol. 13, N 5, p. 722.
- Desmedt J. E. Neurophysiological mechanisms controlling acoustic input.— In: *Neural mechanisms of the auditory and vestibular systems*. Springfield, 1960, p. 152.
- Desmedt J. E. Physiological studies of the efferent recurrent auditory system.— In: *Handbook of sensory physiology*. Berlin; New York, 1975, vol. 2, p. 219.
- Deutsch J. A. Behavioral measurements of the neural refractory period and its application to intracranial self-stimulation.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1964, vol. 58, N 1, p. 1.
- Deutsch G. A. The cholinergic synapse and site at memory.— *Science*, 1971, vol. 174, N 4011, p. 788—794.
- De Wied D. Influence of anterior pituitary on avoidance learning and escape behavior.— *Amer. J. Physiol.*, 1964, vol. 207, N 1, p. 255.
- De Wied D., Gipsen W. H. Behavioral effects of peptides.— In: *Peptides in neurobiology* / Ed. by H. Gainer. N. Y.: Plenum, 1977, p. 397.
- Dimitrov G., Yakimoff N. et al. Saccadic eye movements of Bela Julesz figure.— *Vis. Res.*, 1976, vol. 16, p. 411.
- Dimov S., Carlier E. et al. Effects de diferentes lesions nerveuses et musculaires chez le Papio papio photo sensible.— *Rev. EEG neurophysiol.*, 1973, vol. 3, N 2, p. 278.
- Douglas R. J. The hippocampus and behavior.— *Psychol. Bull.*, 1967, vol. 67, N 6, p. 16.
- Dimov S., Lanoir J. Chronic epileptogenic foci in the photosensitive baboon *Papio papio*.— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1973, vol. 34, N 4, p. 353.
- Dimov S. Systeme epileptogene-elements et organisation structure.— In: *Pathogenesis of epilepsy* / Ed. G. Usunoff. Sofia: Publ. House Bulg. Acad. Sci., 1971, p. 251.
- Dobrzecka C., Konorski J. et al. The effects of the removal of the somato-sensory areas I and II on left legright leg differentiation to tactile stimuli in dogs.— *Acta neurobiol. exp.*, 1972, vol. 32, p. 19.
- Dobrzecka C. Role of ipsilateral projection to the somatic area S₁₁ in tactile discrimination in corpus callosal sectioned dogs.— *Folia biol. krakow.*, 1980 (in press).
- Donaldson I. M. L., Nash J. R. G. Variability of the relative preference for sti-

- mulus orientation and direction of movement in some units of the cat visual cortex (areas 17 and 18).— *J. Physiol.*, 1975, vol. 245, N 2, p. 305.
- Douglas R. J.* The hippocampus and behavior.— *Psychol. Bull.*, 1967, vol. 67, N 6, p. 416.
- Dreher B., Zernicki B.* Visual fixation reflex: behavioral properties and neural mechanism.— *Acta neurobiol. exp.*, 1969, vol. 29, N 3/4, p. 359.
- Dubner R.* Interaction of peripheral and central input in the chief sens trigeminal nucleus of the cat.— *Physiologist*. 1966, vol. 9, N 3, p. 171.
- Dubner R. D., Price R. E.* et al. Peripheral neural correlates of behavior in monkey and human related to sensory-discriminative aspects of pain.— In: *Pain in the trigeminal region* / Ed. Anderson, Matthews. Amsterdam: Elsevier, 1977.
- Eccles J. C.* The physiology of Synapses. B.: Springer-Verl., 1964.
- Eccles J. C.* The understanding of the brain. N. Y.: McGraw-Hill Book Co., 1973a.
- Eccles J. C.* The cerebellum as a computer: patterns in space and time.— *J. Physiol.*, London, 1973b, vol. 229, N 1, p. 1.
- Eccles J. C.* An instruction-selection theory of learning in the cerebellar cortex.— *Brain Res.*, 1977, vol. 127, N 2, p. 327.
- Eccles J. C., Ito M., Szentagothai J.* The cerebellum as a neuronal machine. B.: Springer-Verl., 1967.
- Eccles J. C., Schmidt R. F., Willis W. D.* Pharmacological studies on presynaptic inhibition.— *J. Physiol.*, London, 1963, vol. 168, N 3, p. 500.
- Eidelberg E., Goldstein E. P., Deza L.* Evidence for serotonin as a possible inhibitory transmitter in some limbic structures.— *Exp. Brain Res.*, 1967, vol. 4, N 1, p. 73.
- Ellen P., Butler J.* External cue control of DRL performance in rats with septal lesions.— *Physiol. Behav.*, 1969, vol. 4, N 1, p. 1.
- Elul R., Marchiafava P. L.* Accommodation of the eye as related to behavior in the cat.— *Arch. ital. biol.*, 1964, vol. 102, N 4, p. 616.
- Engel J., Katzman R.* Facilitation of amygdaloid kindling by lesion of the stria terminalis.— *Brain Res.*, 1977, vol. 122, N 1, p. 137.
- Euler V., Gaddum J. H.* An unidentified depressor substance in certain tissue extracts.— *J. Physiol.*, 1931, vol. 72, N 1, p. 74.
- Fanardjan V. V., Sarkissian V. A., Sarkissian J. S.* Electrophysiological analysis of topographic organization of Deiterns nucleus.— In: *Proc. Intern. Union Physiol. Sci.*, Paris, 1977, vol. 13, p. 218.
- Farbwerke Hoechst Aktiengesellschaft: Offenlegungsschrift 2410821 beim Deutschen Patentamt der BRD, 1974.
- Fernandez de Molina A., Hunsperger R. W.* Organization of the subcortical system governing defence and flight reactions in the cat.— *J. Physiol.*, London, 1962, vol. 160, N 2, p. 200.
- Fernandez de Molina A., Hunsperger R. W.* Central representation of affective reactions in forebrain and brain stem: Electrical stimulation of amygdala, stria terminalis, and adjacent structures.— *J. Physiol.*, London, 1959, vol. 145, N 2, p. 251.
- Fetz E., Baker M.* Operantly conditioned patterns of precentral unit activity and correlated responses in adjacent cells and contralateral muscles.— *J. Neurophysiol.*, 1973, vol. 36, N 2, p. 179.
- Fisher H. C., Freedman S. U.* The role of pinna in auditory localization.— *J. Aud. Res.*, 1968, vol. 8, N 1, p. 15.
- Fonberg E.* Emotional reactions evoked by cerebral stimulation in dogs.— *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Biol.*, 1963, vol. 11, N 1, p. 47.
- Fonberg E.* The role of the amygdaloid nucleus in animal behaviour.— *Progr. Brain Res.*, 1968, vol. 22, N 1-2, p. 273.
- Forbes B., Moskowitz N.* Projections of auditory responsive cortex in the monkey.— *Brain Res.*, 1974, vol. 67, N 2, p. 239.
- Fox M. W.* Integrative development of brain and behavior in the dog. Chicago, London: Univ. Chicago Press, 1971, p. 348.
- Frankenhauser B., Hodgkin A. L.* The after-effects of impulses in the giant nerve fibers of *Loligo*.— *J. Physiol.*, London, 1956, vol. 131, N 2, p. 341.
- Freeman A. R.* Electrophysiological analysis of the actions of strychnine, bicu-

- culline and picrotoxin on the axonal membrane.— *J. Neurobiol.*, 1973, vol. 4, N 7, p. 567.
- French G., Harlow H.* Locomotor reaction decrement in normal and brain-damaged monkeys.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1955, vol. 48, p. 496.
- Fried P. A.* Septum and behavior.— *Rev. Psychol. Bull.*, 1972, vol. 78, N 4, p. 292.
- Fuster J. M., Alexander G. E.* Firing changes in cells of the nucleus medialis dorsalis tied with delayed responses behavior.— *Brain Res.*, 1973, vol. 61, N 1, p. 79.
- Fuxe K., Jonsson G.* Further mapping of central 5-hydroxytryptamine neurons: Studies with the neurotoxic dihydroxytryptamines.— *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 1974, vol. 10, N 1, p. 1.
- Gabriel M.* Short-latency discriminative unit response: engram or bias.— *Physiol. Psychol.*, 1976, vol. 4, p. 275.
- Galambos R.* Suppression of auditory nerve activity by stimulation of efferent fibers to cochlea.— *J. Neurophysiol.*, 1956, vol. 19, N 5, p. 426.
- Galambos R., Sheats G., Vernier V. G.* Electrophysiological correlates of a conditioned response in cats.— *Science*, 1956, vol. 123, N 3192, p. 376.
- Gallistel C. R.* Self-stimulation: the neurophysiology of reward and motivation.— In: *The physiological basis of memory* / Ed. by J. A. Deutsch. N. Y.; L.: Acad. Press, 1973, p. 175.
- Garey R. J.* Impairment of maze retention resulting from septal injury.— *Physiol. Behav.*, 1968, vol. 3, N 3, p. 495.
- Garey L. J., Powel T. P. S.* An experimental study of the termination of the lateral geniculo-cortical pathway in the cat and monkey.— *Proc. Roy. Soc. B.*, 1971, vol. 179, p. 41.
- Gerschenfeld H. M.* Chemical transmission in invertebrate central nervous systems and neuromuscular junctions.— *Physiol. Rev.*, 1973, vol. 53, N 1, p. 1.
- German D. C., Bowden D. M.* Catecholamine systems as the neural substrate for intracranial self-stimulation: A hypothesis.— *Brain Res.*, 1974, vol. 73, N 2, p. 381—419.
- Geyer M., Puerto A.* et al. Behavioral studies following lesions of the mesolimbic and mesostriatal serotonergic pathways.— *Brain Res.*, 1976, vol. 106, N 3, p. 616.
- Gilbert P. F. C.* A theory of memory that explains the function and structure of the cerebellum.— *Brain Res.*, 1974, vol. 70, N 1, p. 1.
- Gill P. K., Kuno M.* Properties of phrenic motoneurons.— *J. Physiol.*, 1963, vol. 168, N 2, p. 258.
- Girden E., Culler E.* Conditioned responses in curarized striale muscle in dogs.— *J. Comp. Psychol.*, 1937, vol. 23, N 2, p. 261.
- Glassman R. B.* Cutaneous-discrimination and motor control following somatosensory cortical ablations.— *Physiol. Behav.*, 1970, vol. 5, N 9, p. 1009.
- Gmelin G., Cerletti A.* Electrophoretic studies on presynaptic inhibition in the mammalian spinal cord.— *Experientia*, 1976, vol. 32, N 6, p. 756.
- Goddard G. V.* The development of epileptic seizure through brain stimulation at low intensity.— *Nature*, 1967, vol. 214, N 5092, p. 1020.
- Goddard G. V., Douglas R.* Does the engram of kindling model the engram of normal long term memory? — In: *Kindling* / Ed. J. Wada. N. Y.: Raven Press, 1976, p. 1.
- Goddard G. V., McIntyre D., Leech C.* A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation.— *Exp. Neurol.*, 1969, N 3, vol. 25, p. 295.
- Górska T., Jankowska E.* The effects of deafferentation of a limb on instrumental reflexes.— In: *Central and peripheral mechanisms of motor functions* / Ed. E. Gutmann, P. Hnik. Prague: Publ. House Czech. Acad. Sci., 1963, p. 209.
- Goddwin D. W.* Alcoholic blackout on state dependent learning.— *Fed. Proc.*, 1974, vol. 33, N 7, p. 1833.
- Goodchild M., Neal M. J.* The uptake of ³H-aminobutyric acid by the retina.— *Brit. J. Pharmacol.*, 1973, vol. 47, p. 529.
- Gottlieb G. G.* Ontogenesis of sensory function in birds and mammals.— In:

- The biopsychology of development / Ed. E. Tolach et al. N. Y.; L.: Acad. Press, 1971, p. 67.
- Grastian E., Angyan L.* The organization of motivation at the thalamic level of the cat.— *Physiol. Behav.*, 1967, vol. 2, N 1, p. 5.
- Grastyan E.* The hippocampus and higher nervous activity.— In: *The central nervous system and behavior: Trans. Second Conf. N. Y., 1959, Febr. 22—25* / Ed. M. A. B. Brazier. N. Y.: Josiah Macy Jr. Foundation, 1959, p. 119.
- Gray E. G.* Electron microscopy of presynaptic organelles of the spinal cord.— *J. Anat.*, 1963, vol. 97, N 1, p. 101.
- Gray J. A.* Effects of septal driving of the hippocampal theta rhythm on resistance to extinction.— *Physiol. Behav.*, 1972, vol. 8, N 3, p. 481.
- Griffith J. S.* Neuron organization underlying conscious thought.— *Nature*, 1967, vol. 214, N 5086, p. 345.
- Grinnell A. D., Schnitzler H. U.* Directional sensitivity of echolocation in the Horseshoe bat, *Rhinolophus ferrumequinum*. II. Behavioral directionality of hearing.— *J. Comp. Physiol.*, 1977, vol. 116, N 1/2, p. 630.
- Guillemin R.* Physiologische und klinische Bedeutung hypothalamischer und extrahypothalamischer Hempeptide.— *Triangel*, 1976, vol. 15, p. 1.
- Gybels J., Martin Ph.* Contributions de la stereotaxis à la physiologie et à la physiopathologie du thalamus humain.— *Acta neurol. belg.*, 1970, vol. 70, N 6, p. 795.
- Haefely W., Kulscar A., Möhler H.* Possible involvement of GABA in the central actions of benzodiazepines.— In: *Advances in biochemical psychopharmacology* / Ed. E. Costa. N. Y., 1975, vol. 14, p. 131.
- Hajos F.* An improved method for the preparation of synaptosomal fractions in high purity.— *Brain Res.*, 1975, vol. 93, N 3, p. 485—489.
- Hamori J.* The inductive role of presynaptic axons in the development of postsynaptic spikes.— *Brain Res.*, 1973, vol. 62, N 2, p. 337.
- Hartmann G., Fekete M., Lissak K.* Self-stimulation and adrenocortical activity in young rats.— *Acta physiol. Acad. sci. hung.*, 1974, vol. 45, N 3/4, p. 297.
- Hawkins J. D., Plinskoiff S. S.* Brain stimulation intensity, rate of self-stimulation and reinforcement strength: an analysis through chaining.— *J. Exp. Anal. Behav.*, 1964, vol. 7, p. 285.
- Hekmatpanah J.* Organization of tactile dermatomes, C₁ through L₄ in cat.— *J. Neurophysiol.*, 1961, vol. 24, N 2, p. 129.
- Hess R., Murata K.* Effects of glutamate and GABA on specific response properties of neurons in the visual cortex.— *Exp. Brain Res.*, 1974, vol. 21, N 3, p. 285.
- Hill H. E., Jones B. E., Bett E. C.* Stage dependent control of discrimination by morphine and pentobarbital.— *Psychopharmacologia*, 1971, vol. 22, p. 305.
- Hinde R. A.* Animal behavior: A synthesis of ethology and comparative psychology. N. Y.; L.: McGraw-Hill Co., 1970.
- Hirsh R.* The hippocampus and contextual retrieval of information from memory: A theory.— *Behav. Biol.*, 1974, vol. 12, p. 421.
- Hodas W., Valenstein E. S.* An evolution of response rate as a measure of rewarding intracranial stimulation.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1962, vol. 55, N 1, p. 80.
- Hökfelt T., Ljungdahl A.* Applications of cytochemical techniques to the study of suspected transmitter substances in the nervous system.— In: *Advances in biochemical pharmacology*. N. Y.: Raven Press, 1972, vol. 6, p. 1.
- Holzappel M.* Triebbedingte Ruhezustände als Ziel von Appetenzhandlungen.— *Naturwissenschaften*, 1940, Bd. 28, N 18, S. 273.
- Ho A. K. S., Singer G., Gershon S.* Biochemical evidence of adrenergic interaction with cholinergic function in the central nervous system of the rat.— *Psychopharmacologia*, 1971, vol. 21, N 3, p. 238—246.
- Hongo T., Kudo N., Tanaka R.* Effects from the vestibulospinal tract on the contralateral hibliimb motoneurons in the cat.— *Brain Res.*, 1971, vol. 31, N 1, p. 220.
- Hori Y., Yamaguchi K.* Prolonged formation of a cortical dominant focus by anodal polarization.— *Med. J. Osaka Univ.*, 1975, vol. 26, N 1/2, p. 27.

- Hubel D. H., Wiesel T. N. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex.—*J. Physiol.*, 1962, vol. 160, N 1.
- Hubel D. H., Wiesel T. N. Receptive fields and functional architecture in two non-striate visual areas (13 and 19) of the cat.—*J. Neurophysiol.*, 1965, vol. 28, N 2, p. 229.
- Hughes F., Smith T. W. et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity.—*Nature*, 1975, vol. 258, N 5536, p. 577.
- Hull C. L. Principles of behavior. N. Y.: Appleton-Century-Crofts, 1943.
- Hull C. D., Levine M. S. et al. The spontaneous firing pattern of forebrain neurons. I. The effects of dopamine and nondopamine depleting lesions of caudate unit firing patterns.—*Brain Res.*, 1974, vol. 73, N 2, p. 241.
- Hunter J., Jasper H. Effects of thalamic stimulation in unanaesthetized animals: The arrest reaction and petit mal-line seizures, activation patterns and generalized convulsions.—*EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1949, vol. 1, N 3, p. 305.
- Hyndman O. R., van Epps. Possibility of differential section of the spinothalamic tract.—*Arch. Surg.*, 1939, vol. 38, N 6, p. 1036.
- Huttunen M. O. General model for the molecular events in synapses during learning.—*Persp. Biol. Med.*, 1973, vol. 17, N 1, p. 103–108.
- Ikegami S., Nishioka S., Kawamura H. Operant discriminative conditioning of vertical eye movements in the midpontine pretectal cat.—*Brain Res.*, 1977, vol. 124, N 1, p. 99.
- Ito M. Neurophysiological aspects of the cerebellar motor control system.—*Intern. J. Neurol.*, 1970, vol. 7, N 2/4, p. 162.
- Ito M. The control mechanisms of cerebellar motor systems.— In: *The neuroscience, third study program*. N. Y.: Rockefeller Univ. Press, 1974, p. 293.
- Ito M. Learning control mechanisms by the cerebellum investigated in the flocculo-vestibulo-ocular system.— In: *Nervous system. The basic neuroscience*. N. Y.: Raven Press, 1975, vol. 1, p. 245.
- Ito M., Hongo T. et al. Antidromic and transsynaptic activation of Deiters neurons induced from the spinal cord.—*Jap. J. Physiol.*, 1964, vol. 14, N 6, p. 638.
- Ito M., Kaway N., Udo M. The origin of cerebellar-induced inhibition of Deiters neurones. III. Localisation of the inhibitory zone.—*Exp. Brain Res.*, 1968, vol. 4, N 4, p. 310.
- Ito M., Kaway N. et al. Axon reflex activation of Deiters neurones from the cerebellar cortex through collaterals of the cerebellar afferents.—*Exp. Brain Res.*, 1969, vol. 8, N 3, p. 249.
- Ito M., Obata K., Ochi R. The origin of cerebellar-induced inhibition of Deiters neurones. II. Temporal correlation between the trans-synaptic activation of Purkinje cells and the inhibition of Deiters neurones.—*Exp. Brain Res.*, 1966, vol. 2, N 4, p. 350.
- Ito M., Yoshida M. The origin of cerebellar-induced inhibition of Deiters neurones. I. Monosynaptic initiation of the inhibitory postsynaptic potentials.—*Exp. Brain Res.*, 1966, vol. 2, N 4, p. 330.
- Ito M., Yoshida M. et al. Inhibitory control of intracerebellar nuclei by Purkinje cell axons.—*Exp. Brain Res.*, 1970, vol. 10, N 1, p. 64.
- Iversen L. L., Johnston G. A. R. GABA uptake in rat centralnervous system: comparison of uptake in slices and homogenates and the effects of some inhibitors.—*J. Neurochem.*, 1971, vol. 18, N 10, p. 1939.
- Iversen L. L., Mitchell J. F., Srinivasan V. The release of γ -aminobutyric acid during inhibition in the cat visual cortex.—*J. Physiol.*, London, 1971, vol. 212, N 2, p. 519.
- Jacobs B. L., Cohen A. Differential behavioral effects of lesions of the median or dorsal raphe nuclei in rats: Open-field and painelicited aggression.—*J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1976, vol. 90, N 1, p. 102.
- Jarbus A. L. Rol dviženij glaz v processe zrenija. Moskva, 1965.
- Jasper H. H., Ajmone-Marsan C. A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. Ottawa, 1954.
- Jasper H. H., Ajmone-Marsan C. A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. Nat. Res. Council Canada. M.-R., 1960.

- Jeffress G. A.* Localization of sound.— In: Handbook of sensory physiology, auditory system / Ed. W. D. Keidel, W. D. Neff. B.: Springer Verl., 1975. Vol. 2.
- Jones E. G.* Varieties and distribution of nonpyramidal cells in the somatic sensory cortex of the squirrel monkey.— *J. Comp. Neurol.*, 1975, vol. 160, N 2, p. 205.
- Julesz b.* Binocular depth perception without familiarity ones.— *Science*, 1964, vol. 145, N 3620, p. 356.
- Kandel E. R., Spencer W. A.* Cellular neurophysiological approaches to the study of learning.— *Physiol. Rev.*, 1968, vol. 48, N 1, p. 65.
- Katsuki Y.*— In: *The thalamus*. N. Y.: L., 1966, p. 349—364.
- Katz B., Miledi R.* A study of spontaneous miniature potentials in spinal motoneurons.— *J. Physiol.*, London, 1963, vol. 168, N 2, p. 389.
- Kawaguchi S., Yamamoto T.* et al. The role of climbing fibers in the development of Purkinje cell dendrites.— *Neurosci. Lett.*, 1975, vol. 1, N 6, p. 301.
- Kawamura K.* Cortico-cortical fiber connections of the cat cerebrum. I. The temporal region.— *Brain Res.*, 1973, vol. 51, N 1, p. 1.
- Kehoe J.* The physiological role of three acetylcholine receptors in synaptic transmission in *Aplysia*.— *J. Physiol.*, London, 1972, vol. 225, N 1, p. 115.
- Kety S.* Brain catecholamines, affective states and memory.— In: *The chemistry of mood, motivation, and memory* / Ed. by G. L. McGaugh. N. Y.; L.: Plenum Press, 1972, p. 65—80.
- Keynes R. D., Ritchie J. M.* The movements of labelled ions in mammalian non-myelinated nerve fibres.— *J. Physiol.*, London, 1965, vol. 179, N 2, p. 333.
- Kimble D. P.* Hippocampus and internal inhibition.— *Psychol. Bull.*, 1968, vol. 70, N 5, p. 285.
- King R. B.* Trigeminal nucleus caudalis.— In: *Pain*. 1966, p. 59.
- Kleitman N.* Sleep and wakefulness. Univ. Chicago Press, 1939.
- Klingberg F., Pickenhain L.* The appearance of «spindle activity» in rats in correlation to behaviour.— *Activ. nerv. super. Praha*, 1969, sv. 11, N 2, s. 128.
- Knipst I. N.* The spatial organization of cortical biopotentials with different behaviour in unrestrained rabbits.— *Activ. nerv. super. Praha*, 1976, sv. 18, N 1/2, s. 64.
- Knipst I. N., Korinevsky A. V.* et al. Spatio-temporal organisation of cortical biopotentials in unrestrained rabbits at rest and in the course of conditioning.— *Activ. nerv. super. (Praha)*, 1977, sv. 19, N 1, s. 46.
- Knipst I. N., Kurova N. S., Sheberstova I. V.* Motor activity and spatial organisation of cortical biopotentials in unrestrained rabbit.— *Agressologie*, 1973, Bd. 14, A, S. 59.
- Kogan A. V.* The manifestations of processes of higher nervous activity in the electrical potentials of the cortex during free behavior in animals.— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1960, suppl. 13, p. 51.
- Konorski J.* Integrative activity of the brain: An interdisciplinary approach. Univ. Chicago: Press, 1967.
- Koryta J.* Theory and applications of ion-selective electrodes — pt II. Review.— *Anal. chim. acta*, 1977, vol. 91, N 1, p. 1.
- Kriz N., Syková E.* Sensitivity of K^+ -selective microelectrodes with respect to pH and some biologically active drugs.— *Physiol. bohemosl.*, 1977, vol. 26, N 3, p. 263.
- Kriz N., Syková E.* et al. Changes of extracellular K^+ concentration induced by neuronal activity in the spinal cord of the cat.— *J. Physiol.*, London, 1974, vol. 238, N 1, p. 1.
- Kriz N., Syková E., Vyklický L.* Extracellular potassium changes in the spinal cord of the cat and their relation to slow potentials, active transport and impulse transmission.— *J. Physiol.*, London, 1975, vol. 249, N 1, p. 167.
- Krnjević K.* Glutamate and γ -aminobutyric acid in the brain.— *Nature*, 1970, vol. 228, N 5267, p. 119.
- Krnjević K., Morris M. E.* Factors determining the decay K^+ potentials in the central nervous system.— *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1975, vol. 53, p. 923.
- Krnjević K., Morris M. E.* Extracellular K^+ activity and slow potential changes

- in spinal cord and medulla.— *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1972, vol. 50, N 12, p. 1214.
- Krnjevic K., Morris M. E.* Some effects of picrotoxin on afferent terminals in the cuneate nucleus of the cat.— In: *Drugs and central synaptic transmission* / Ed. P. B. Bradley, B. N. Dhawan. L.: MacMillan Press, 1976, p. 273.
- Krnjevic K., Randic M., Straughan D. W.* Pharmacology of cortical inhibition.— *J. Physiol.*, 1966, vol. 184, N 1, p. 78.
- Krnjevic K., Schwartz S.* The action of γ -aminobutyric acid on cortical neurones.— *Exp. Brain Res.*, 1967, vol. 3, N 4, p. 320.
- Lange H., Tanaka T., Naquet R.* Temporo-spatial pattern of subcortical spike activity in kindling epilepsy: A statistical approach.— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1977, vol. 42, N 4, p. 564.
- Landfield P. W., Tusa R. J., McGaugh J. L.* Effects of posttrial hippocampal stimulation on memory storage and EEG activity.— *Behav. Biol.*, 1973, vol. 8, N 4, p. 485.
- Landfield P. W.* Different effects of posttrial driving or blocking of the theta rhythm on avoidance learning in rats.— *Physiol. Behav.*, 1977, vol. 18, N 3, p. 439.
- Lát J.* The phenomena of extinction (habituation, adaptation) and spontaneous recovery — a confrontation with the Lorenzian RSE hypothesis.— In: *Congress Publications of the XVIIIth Intern. Congress of Psychology, Moscow, 1966 (Symposium on Ecology and Ethology)*. M., 1966.
- Lát J.* The analysis of habituation.— *Acta neurobiol. exp.*, 1973, vol. 33, N 4, p. 772.
- Lát J.* The theoretical curve of learning and of arousal.— *Activ. nerv. super. Praha*, 1976, sv. 18, s. 36—43.
- Lát J.* Hippocampal and cortical EEG, goal-directed behaviour and psychosis.— *Acta physiol. Acad. sci. hung.*, 1980 (in press).
- Lát J., Irmis F.* The comparison of seizure-susceptible and seizure-resistant rats with regard to non-specific excitability level, the rate of habituation, the «stability» and cortical EEG activity.— *Physiol. bohemosl.*, 1970, vol. 19, N 4, p. 329.
- Latour P. L.* Visual threshold during eye movements.— *Vis. Res.*, 1962, vol. 2, p. 261.
- Lembeck F., Zetler G.* Substance P.— *Intern. Pharm. Ther. I.*, 1972, vol. 1, p. 38.
- Lewy A., Seiden L.* Operant behavior changes norepinephrine metabolism in rat brain.— *Science*, 1972, vol. 175, N 4020, p. 454—456.
- Libet B., Kobayashi H., Tanaka T.* Synaptic coupling into the production and storage of a neuronal memory trace.— *Nature*, 1975, vol. 258, N 5531, p. 155—157.
- Lindsley D. B.* Emotions and the electroencephalogram.— In: *Feelings and emotions: The Moseheart Symposium* / Ed. M. L. Reymert. N. Y.: McGraw-Hill, 1950, p. 238.
- Lindsley D. B.* Emotion.— In: *Handbook of experimental psychology* / Ed. S. S. Stevens. N. Y.; Wiley and Sons, 1951, p. 473.
- Lindsley D. B.* The role of nonspecific reticulo-thalamo-cortical systems in emotion. N. Y.; L.: Acad. Press, 1970, p. 147.
- Lissak K., Endröczy E.* Involvement of limbic structures in conditioning, motivation and recent memory.— In: *Progress in brain research* / Ed. W. R. Adey, T. Tokizane. Amsterdam etc.: Elsevier Publ. Co., 1967. Vol. 27, «Structure and function of the limbic system», p. 246.
- Ljowschina I. P., Hecht K.* et al. Modulatorfunktion von Substanz P bei Desynchronose. Chronobiologie und Chronomedizin Abh. Akad. Wiss. DDR. B.: Akad.-Verl., 1979, S. 779—788.
- Lorenz K.* Die Entwicklung der vergleichenden Verhaltensforschung in den letzten 12 Jahren.— *Zool. Anz.*, 1953, Bd. 17, Suppl., N 1, s. 36.
- Lothman E. W., Somjen G. G.* Extracellular potassium activity, intracellular and extracellular potential responses in the spinal cord.— *J. Physiol., London*, 1975, vol. 252, N 1, p. 115.

- Lux H. D., Neher E.* The equilibration time course of $(K)_{e^+}$ in cat cortex.— *Exp. Brain Res.*, 1973, vol. 17, N 2, p. 190.
- Magni F., Moruzzi G.* et al. EEG arousal following inactivation of the lower brain stem by selective injection of barbiturate into the vertebral circulation.— *Arch. ital. biol.*, 1959, vol. 97, N 1, p. 33.
- Matthies H., Pohle W.* et al. Biochemical mechanisms correlated with learning and memory formation-facts and hypotheses.— In: *Neural and neurohumoral organization of motivated behavior* / Ed. by K. Lissak. Bp.: Akad. Kiadó, 1978, p. 85—105.
- McCleary R. A.* Response modulating functions of the limbic system. Initiation and suppression.— In: *Progress in physiological psychology* / Ed. E. S. Stellar, J. M. Sprague. N. Y.: Acad. Press, 1966.
- McFarland D. J.* Experimental investigation of motivational state.— In: *Motivational control systems analysis* / Ed. P. J. McFarland. L.: Acad. Press, 1974.
- McGinty D. L.* Encephalization and the neural control of sleep.— In: *Brain development and behavior* / Ed. M. B. Sterman et al. N. Y.: Acad. Press, 1971, p. 335.
- MacGewan-Sass B. K.* Differentiation of electrical rhythms and functional specificity of the hippocampus of the rat.— *Physiol. Behav.*, 1973, vol. 11, N 2, p. 187.
- McIntire D. C., Reichert H.* State dependent learning in rats induced by kindled convulsions.— *Psychol. Behav.*, 1971, vol. 7, N 1, p. 15.
- McIntyre B. W.* Primary and «transfer» seizure development in kindled rat.— In: *Kindling* / Ed. J. Wada. Raven Press, 1976, p. 61.
- Marr D.* A theory of cerebellar cortex.— *J. Physiol.*, London, 1969, vol. 202, N 34, p. 437.
- Mehler W. R.* Some neurological species differences — a posteriori.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1969, vol. 167, p. 424.
- Mendelson J.* Lateral hypothalamus: stimulation: inhibition of aversive effects by feeding, drinking and gnawing.— *Science*, 1969, vol. 166, p. 1431.
- Michalski A., Kossut M., Zernicki B.* The ocular following reflex elicited from the retinal periphery in the cat.— *Vis. Res.*, 1977, vol. 17, p. 731.
- Mikhaltsev E.* On the physics of CNS memory.— *J. Theor. Biol.*, 1978, vol. 70, N 1, p. 33.
- Milgram S.* Obedience to authority. N. Y., 1974.
- Miliaressis E., Bonchard A., Jacobowitz D. M.* Strong positive reward in median raphe: specific inhibition by paraclorophenylalanine.— *Brain Res.*, 1975, vol. 98, N 1/2, p. 194.
- Mitrani L.* Sakkadičeskije dviženija glaz i zrenije. Sofia, Izdatelstvo Bolgarskoj Akademii Nauk, 1973, p. 168.
- Mitrani L., Radil-Weiss T.* et al. Deterioration of vision due to contour shift over the retina during eye movements.— *Vis. Res.*, 1975a, vol. 15, p. 877.
- Mitrani L., Yakimoff N.* et al. Various background pattern affects on saccadic suppression.— In: *Biokybernetik V. Jena*: G. Fischer, 1975b, p. 216.
- Mitros K., Wojcik M.* Activity of some enzymes in the cortex of the cat with pretigeminal brainstem transection.— *Acta neurobil. exp.*, 1976, vol. 36, N 3, p. 381.
- Monnier M. L., Dudler R.* Humoral transmission of sleep.— *Pflügers' Arch.*, 1975, Bd. 360, N 3, S. 225.
- Morrell F.* Goddard's kindling phenomenon: A new model of the «mirror focus».— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1974, vol. 37, N 4, p. 424.
- Morrell F., Tsuru N.* Kindling in the frog: Development of spontaneous epileptiform activity.— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1976, N 40, vol. 1, p. 1.
- Morrell F., Tsuru N.* et al. Secondary epileptogenesis in frog: Effect of inhibition of protein synthesis.— In: *Kindling* / Ed. J. Wada. N. Y.: Raven Press, 1976, p. 41.
- Moruzzi G.* Sleep and instinctive behavior.— *Arch. ital. biol.*, 1969, vol. 107, N 2, p. 175.
- Moruzzi G.* The sleep-waking cycle.— *Ergebn. Physiol.*, 1972, Bd. 64, S. 1.
- Mulholland T.* Feedback electroencephalography.— *Activ. nerv. supér.*, Prag., 1968, vol. 10, N 4, p. 410.

- Nadel L., O'Keefe J., Black A.* Slam on the brakes: A critique of Allman, Bruner and Bayer's response-inhibition model of hippocampal function.— *Behav. Biol.*, 1975, vol. 14, N 2, p. 151.
- Nauta W. H. H.* Neural associations of the amygdaloid complex in the monkey.— *Brain*, 1962, vol. 85, N 4, p. 505.
- Nauta W. J. H.* Neural association of the frontal cortex.— *Acta neurobiol. exp.*, 1972, vol. 32, N 1, p. 125.
- Nauta W. J. H., Kuypers H. G. J.* Some ascending pathways in the brain stem reticular formation.— In: *Reticular formation of the brain*. Boston; Toronto, 1958, p. 3.
- Neff W. D.* The brain and hearing: Auditory discriminations affected by brain lesions.— *Ann. Otol., Rhinol. and Laryngol.*, 1977, vol. 86, N 1, p. 1.
- Nyakas C., Endröczy E.* Effect of hippocampal stimulation on the establishment of conditioned fear response in the rat.— *Acta physiol. Acad. sci. hung.*, 1970, vol. 37, N 3, p. 281.
- Nyberg-Hansen R., Maschitti T. A.* Sites and mode of termination of fibers of the vestibulospinal tract in the cat: An experimental study with silver impregnation methods.— *J. Comp. Neurol.*, 1964, vol. 122, N 3, p. 369.
- Olds J.* Hypothalamic substrate of reward.— *Physiol. Rev.*, 1962, vol. 42, N 4, p. 554.
- Olds J.* The central nervous system and the reinforcement behaviour.— *Amer. Psychol.*, 1969, vol. 24, N 2, p. 114.
- Olds J., Milner P.* Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other region of rat brain.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1954, vol. 47, N 6, p. 419.
- Olds J., Olds M.* Interference and learning in paleocortical systems.— In: *Brain mechanisms and learning*. Oxford, 1961, p. 153.
- Oliverio A.* Effects of Scopolamine on avoidance conditioning of mice.— *Psychopharmacologia*, 1968, vol. 12, N 12, p. 214.
- Olton D. S.* Shock motivated avoidance and the analysis of behavior.— *Psychol. Bull.*, 1973, vol. 79, N 4, p. 243.
- Orkand R. K., Nicholls J. G., Kuffler S. W.* Effect of nerve impulses on the membrane potential of glial cells in the central nervous system of amphibia.— *J. Neurophysiol.*, 1966, vol. 29, N 4, p. 788.
- Orlowsky G. N.* Activity of vestibulospinal neurons during locomotion.— *Brain Res.*, 1972, vol. 46, N 1, p. 85.
- Oscarsson O.* Functional organization of spinocerebellar paths.— In: *Handbook of Sensory Physiology. B: Springer-Verl.*, 1973. Vol. 2. Somatosensory system, p. 339.
- Otis L. S.* Dissoziation and recovery of a response learned under the influence of chlorpromazine of saline.— *Science*, 1964, vol. 143, N 3612, p. 1347.
- Palkovits M., Magyar P., Szentagothai J.* Quantitative analysis of cerebellum in cat. 111. Structural organization of the molecular layer.— *Brain Res.*, 1971, vol. 34, N 1, p. 1.
- Parmeggiani P. L.* On the functional significance of the hippocampal theta rhythm.— In: *Progress in brain research* / Ed. W. R. Adey, T. Tokizane. Amsterdam: Elsevier Publ. Co., 1967. Vol. 27. Structure and functions of the limbic system, p. 413.
- Parmeggiani P. L., Rapisarda C.* Hippocampal output and sensory mechanisms.— *Brain Res.*, 1969, vol. 14, N 2, p. 387.
- Pawlow I. P.* *Gesammelte Werke*. B., 1953, Bd. 3.
- Polc P., Möhler H., Haefely W.* The effect of diazepam on spinal cord activities.— *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1974, vol. 284, N 4, p. 319.
- Pompeiano O., Brodal A.* The origin of vestibulospinal fibers in the cat: An experimental-anatomical study with comments on the descending medial longitudinal fasciculus.— *Arch. ital. biol.*, 1957, vol. 95, N 2, p. 166.
- Plum F., Posner J. B.* *The diagnosis of stupor and coma*. Oxford: Blackwell Sci. Publ., 1966, p. 197.
- Racine R. J.* Modification of seizure activity by electrical stimulation. I. After-discharge threshold.— *EEG and Clin. neurophysiol.*, 1972a, vol. 32, N 3, p. 269.

- Racine R. J.* Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure.— EEG and Clin. Neurophysiol., 1972b, vol. 32, N 3, p. 281.
- Racine R. J.* Modification of seizure activity by electrical stimulation cortical areas.— EEG and Clin. neurophysiol., 1975, vol. 38, N 1, p. 1.
- Radil-Weiss T., Mitrani L.* et al. Visual evoked responses and eye movements.— *Activ. nerv. supper.*, 1977, vol. 19, N 3, p. 192.
- Badil-Weiss T., Zernicki B., Michalski A.* Hippocampal theta activity in the acute pretrigeminal cat.— *Acta neurobil. exp.*, 1976, vol. 36, N 5, p. 517.
- Rasmussen G. L.* Efferent fibers of the cochlear nerve and cochlear nucleus.— In: *Neural mechanisms of the auditory and vestibular systems.* Springfield, 1960, chap. 8, p. 105.
- Rasmussen G. L.* Anatomic relationships of the ascending and descending auditory systems.— In: *Neurological aspects of auditory and vestibular disorders*, 1964, p. 5.
- Reinoso-Suarez F.* Topographischer Hirnatlas der Katze. 1961.
- Ritter W., Simon R., Vaughen H. G.* Association cortex potentials and reaction time in auditory discrimination.— EEG and Clin. Neurophysiol., 1972, vol. 33, N 6, p. 547.
- Roberts W. W.* Both rewarding and punishing effects from stimulation of posterior hypothalamus of cat with same electrode of same intensity.— *J. Comp. and Physiol. Psychol.*, 1958, vol. 51, p. 400.
- Rojtbac A. I.* Electrical phenomena in the cerebral cortex during extinction of orientation and conditioned reflexes.— EEG and Clin. Neurophysiol., 1960, suppl., 13, p. 91.
- Rolls E. T.* Involvement of brain stem units in medial forebrain bundle self-stimulation.— *Physiol. Behav.*, 1974, vol. 7, N 3, p. 297.
- Roth S. R., Sterman M. B., Clement C. D.* Comparison of EEG correlates of reinforcement, internal inhibition and sleep.— EEG and Clin. Neurophysiol., 1967, vol. 23, N 6, p. 509.
- Rolls E. T.* Activation of amygdaloid neurones in reward, eating and drinking elicited by electrical stimulation of the brain.— *Brain Res.*, 1972, vol. 45, N 2, p. 365.
- Ruedin P., Bisang J.* et al. Sleep telemetry in the rat. I. A miniaturized FM-AM transmitter for EEG and EMG.— EEG and Clin. Neurophysiol., 1978, vol. 44, N 1, p. 112.
- Sachs E. M., Weingarten N., Klein W.* Effects of Chlordiurepoxide on the acquisition of avoidance learning and its transfer to the normal state and other drug conditions.— *Psychopharmacologia*, 1966, vol. 9, N 1, p. 17.
- Sadowski B., Stumple D.* et al. Modification of the lateral hypothalamus single unit activity by electric stimulation of the «reward» system in cats.— *Acta neurobil. exp.*, 1976, vol. 36, N 6, p. 723.
- Santibanez H. G.* The targeting reflex.— *Acta neurobil. exp.*, 1976, vol. 36, N 1/2, p. 181.
- Santibanez H. G., Siegmund H.* Die Targeting-Reaktion.— In: *Das Physiologische Institut der Humboldt-Universität 100 Jahre nach seiner Gründung.* B.: Wiss. Schrifter. Humboldt-Univ., 1977.
- Sasaki H., Bear D. M., Ervin F. R.* Quantitative characterisation unit response in the visual system.— *Exp. Brain Res.*, 1971, vol. 133, p. 239.
- Sasaki H., Saito Y.* et al. Quantitative variation in striate receptive fields of cats as a function of light and dark adaptation.— *Exp. Brain Res.*, 1971, vol. 13, N 3, p. 273.
- Savedra J., Brownstein M., Palkovits M.* Serotonin distribution in the limbic system of the rat.— *Brain Res.*, 1974, vol. 79, p. 437.
- Schaefer K. P.* Unit analysis and electrical stimulation in the optic tectum of rabbits and cats.— *Brain Behav. Evol.*, 1970, vol. 3, N 1—4, p. 222.
- Schlossberg H.* Three dimensions of emotion.— *Psychol. Rev.*, 1954, vol. 61, p. 81.
- Schlosser W.* Action of diazepam on the spinal cord.— *Arch. intern. pharmaco-dyn.*, 1971, vol. 194, N 1, p. 93.
- Schmidt G., Ruthlich H., Kammerer E.* Plastic changes in the reaction of cortical neurons to sensory stimulation and putative transmitters.— In: *Ergebnisse der experimentellen Medizin / Hrsg. H. Matthies, B.*, 1974, Bd. 17

- Neurobiological Basis of Memory Formation. Teil 1. S. 262—270.
- Smith J. R., Karacan I.* EEG sleep stage scoring by an automatic hybrid system.— EEG and Clin. Neurophysiol., 1971, vol. 31, N 3, p. 231.
- Schmitt F. O., Dev P., Smith B. H.* Electrotonic processing of information by brain cells.— Science, 1976, vol. 193, N 4248, p. 114.
- Schneider H., Möjres F. P.* Die Ohrbewegungen der Huftisenfledermäuse in der Mechanisme des Bildhörens.— Z. vergl. Physiol., 1960, Bd. 44, N 1, S. 1.
- Schwartzbaum J. S., Kreinick B. H.* Electrophysiological and behavioral reactivity to photic stimuli following septal lesions and pharmacological treatments in rats.— J. Comp. and Physiol. Psych., 1975, vol. 88, N 1, p. 128.
- Schwarzkopff J.* Die akustische Lokalisation bei Tieren.— *Ergebn. Biol.*, 1962, Bd. 25, N 1, S. 136.
- Scott J. P.* Critical periods in behavioral development.— Science, 1962, vol. 138, N 3536, p. 949.
- Shaw E. A. G.* The external ear.— In: Handbook of sensory physiology, auditory system / Ed. W. D. Keidel, W. D. Neff. B.: Springer-Verl., 1974. Vol. 1.
- Shlaer R., Myres M. L.* Operant conditioning of the pretrigeminal cat.— Brain Res., 1972, vol. 38, N 1, p. 222.
- Siegel R. K., Jarvik M. E.* Evidence for state dependent learning with mesocline in a passive avoidance task.— Psychol. Sci., 1971, vol. 25, N 5, p. 260.
- Sillito A. M.* The contribution of inhibitory mechanisms to the receptive field properties of neurones in the striate cortex of the cat.— J. Physiol., London, 1975, vol. 250, N 2, p. 305.
- Singer W.* Modification of orientation and direction selectivity of cortical cells in kittens with monocular vision.— Brain Res., 1976, vol. 118, N 3, p. 460.
- Singer G., Ho A., Gershon S.* Changes in activity of choline acetylase in central nervous system of rat after intraventricular administration of noradrenaline.— Nature. New Biol., 1971, vol. 230, N 13, p. 152—153.
- Sinha A. K., Smythe H. et al.* Dement, human sleep EEG: a damped oscillatory phenomenon.— J. Theor. Biol., 1972, vol. 35, N 2, p. 387.
- Simon H., Le Moal M., Cardo R.* Intracranial self-stimulation from the dorsal raphe nucleus of the rat: effects of the injection of parachlorophonylalanine and of alpha-methylparatyrase.— Behav. Biol., 1976, vol. 16, N 3, p. 353.
- Skinner J. E., Lindsley D. B.* Electrophysiological and behavioral effects of the blockade of the nonspecific thalamocortical system.— Brain. Res., 1967, vol. 6, N 1, p. 96.
- Skinner J. E., Lindsley D. B.* Reversible cryogenic blockade on neural function in the brain unrestrained animal.— Science, 1968, vol. 161, N 3841, p. 595.
- Skolasinska K., Kroliecki L., Zernicki B.* A blood flow increase to a visual stimulus in the occipital lobe of the cat with brainstem transection at the pretrigeminal level.— Acta neurobiol. exp., 1977, vol. 37, N 1, p. 5.
- Slosarska M., Zernicki B.* Synchronized sleep in the chronic pretrigeminal cat.— Acta biol. exp., 1969, vol. 29, N 2, p. 175.
- Slosarska M., Zernicki B.* Wakefulness and sleep in the isolated cerebrum of the pretrigeminal cat.— Arch. ital. biol., 1971, vol. 109, N 3, p. 287.
- Slosarska M., Zernicki B.* Sleep-waking cycle in the cerveau isolé cat.— Arch. ital. biol., 1973, vol. 111, N 2, p. 138.
- Somjen G. G., Lohman E.* Potassium sustained focal potential shifts and dorsal root potentials of the mammalian spinal cord.— Brain Res., 1974, vol. 69, N 1, p. 153.
- Somjen G. G., Rosenthal H. et al.* Potassium, neuroglia and oxidative metabolism in central gray matter.— Fed. Proc., 1976, vol. 35, p. 1266.
- Stach R., Lazarova M., Kacz D.* Kindled seizures from rabbits amygdala. An electroencephalographic and behavioral study.— Acta neurobiol. exp., 1978, vol. 38, N 4, p. 227.
- Stanley W. C.* Feeding behavior and learning in neonatal dogs.— In: 2nd Symp. on oral sensation and perception / Ed. by J. F. Bosma, C. C. Thomas. Springfield (Ill.), 1970, p. 242.
- Sterman M. B., Knauss B. A. et al.* Circadian sleep and waking patterns in the laboratory cat.— EEG and Clin. Neurophysiol., 1965, vol. 19, p. 509.

- Stryker M. P., Sherk H.* et al. Physiological consequences for the cat's visual cortex of effectively restricting early visual experience with oriented contours.— *J. Neurophysiol.*, 1978, vol. 41, N 4, p. 896.
- Syková E., Orkand R. K.* Effects of extracellular potassium accumulation on transmission in frog spinal cord.— *Fed. Proc.*, 1978, vol. 37, 251 — Abstr. N 204.
- Syková E., Shirayev B.* et al. Accumulation of extracellular potassium in the spinal cord of frog.— *Brain Res.*, 1976, vol. 106, N 2, p. 413.
- Syková E., Vyklický L.* Changes of extracellular potassium activity in isolated spinal cord of frog under high Mg^{2+} concentration.— *Neurosci. Lett.*, 1977, vol. 7, p. 161.
- Szabó I.* Path neuron system of medial forebrain bundle as a possible substrate for hypothalamic self-stimulation.— *Physiol. Behav.*, 1973, vol. 10, N 2, p. 315.
- Szabó I., Lénard L., Kosaras B.* Drive decay theory of self-stimulation: Refractory periods and axon diameters in hypothalamic reward loci.— *Physiol. Behav.*, 1974, vol. 12, N 3, p. 329.
- Tanaka T., Lange H.* L'effet d'embrassement (kindling effect) par stimulation amygdalienn chez le chat et le rat: Approche neurophysiologique et neuropharmacologique.— *Rev. EEG Neurophysiol.*, 1975, vol. 5, p. 41.
- Tanaka T., Lange H., Naquet R.* Sleep subcortical stimulation and kindling in the cat.— In: *Kindling*/Ed. J. Wada. N. Y.: Raven Press, 1976, p. 117.
- Tinbergen N.* The study of instinct. L.: Clarendon Press, 1955.
- Tsukahara N., Toyama K., Kosaka K.* Electrical activity of red nucleus neurons investigated with intracellular microelectrodes.— *Exp. Brain Res.*, 1967, vol. 4, N 1, p. 18.
- Ungerstedt U.* Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain.— *Acta physiol. scand.*, 1971, vol. 82, suppl. 367, p. 1.
- Urban L. F. H., De Wied D.* Neuropeptides: Effects on paradoxical sleep and theta rhythm in rats.— *Pharmacol. Biochem. and Behav.*, 1978, vol. 8, N 1, p. 51.
- Ursin T.* The two stages of slow wave sleep in the cat and their relation to REM sleep.— *Brain Res.*, 1968, vol. 11, N 2, p. 347.
- Valenstein E. S.* Problems of measurement and interpretation with reinforcing brain stimulation.— *Psychol. Rev.*, 1964, vol. 71, N 5, p. 415.
- Valenstein E. S., Beer B.* Reinforcing brain stimulation in competition with water reward and shock avoidance.— *Science*, 1962, vol. 137, N 3535, p. 1052.
- Van Der Kooy D., Fibiger H. C., Phillips A. G.* Monocamine involvement in hippocampal self-stimulation.— *Brain Res.*, 1977, vol. 136, N 1, p. 119.
- Vanegas H., Flynn J. P.* Inhibition of cortically-elicited movement by electrical stimulation of the hippocampus.— *Brain Res.*, 1968, vol. 11, N 3, p. 489.
- Velley L., Cardo B.* Etude ontogénétique du comportement d'autostimulation chez le ra.— *Physiol. and Behav.*, 1977, vol. 18, N 2, p. 183.
- Verzeano M.* Evoked responses and network dynamics.— In: *Sleep and memory*. N. Y.: Acad. Press, 1977, p. 27.
- Vincant S. P.* The function of the vibrissae in the behavior of the white rat.— *Behav. Monogr.*, 1912, vol. 1, p. 81.
- Vinogradova O. S.* Functional organisation of the limbic system in the process of registration of information: facts and hypotheses.— In: *The hippocampus*/Ed. R. L. Isaacson, K. H. Pribram. N. Y.: Plenum Press, 1975, vol. 2, p. 3.
- Vital-Durand F., Miche! F.* Effects de la désafférentation pé riphérique sur le cycle veille-sommeil chez le chat.— *Arch. ital. biol.*, 1971, vol. 109, N 2, p. 166.
- Vogt M.* Tryptaminergic neurotransmission.— In: *Proc. 6th Intern. Congr. Pharmacol.*, Helsinki, 1975, vol. 2, p. 3.
- Voogd T.* The cerebellum of the cat: Structure and fibre connections. Philadelphia: Davis Co., 1964.
- Vyklický L., Keller O.* et al. Cortical potentials evoked by stimulation of tooth pulp afferents in the cat.— *Brain Res.*, 1972, vol. 41, p. 211—213.
- Vyskocil F., Kriz N.* Modifications of single and double-barrel potassium spe-

- cific microelectrodes for physiological experiments.— *Pflügers' Arch.*, 1972, Bd. 337, N 3, S. 265.
- Wada J., Osawa T., Corcoran M. Effects of tetrahydrocannabinols on kindled amygdaloid seizures and photogenic seizures in Senegalese baboons *Papio papio*.— *Epilepsia*, 1975, vol. 16, N 3, p. 439.
- Wada J., Sata M. Generalized convulsive seizure induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cat: Correlative electrographic and behavioral features.— *Neurology*, 1974, vol. 24, N 6, p. 565.
- Wake A., Wada J. A. Frontal cortical kindling in cats.— In: Kindling / Ed. J. Wada. N. Y.: Raven Press, 1976, p. 203.
- Walker J. L. Ion specific liquid ion exchanger microelectrodes.— *Analyt. Chem.*, 1971, vol. 43, p. 89A.
- Wall P. The sensory and motor role of impulses travelling in the dorsal columns towards cerebral cortex.— *Brain*, 1970, vol. 93, N 3, p. 505.
- Wall P., Dubner R. Somatosensory pathways.— *Annu. Rev. Physiol.*, 1972, vol. 34, p. 315.
- Watanabe S., Konishi M., Creutzfeldt O. D. Post-synaptic potentials in the cat's visual cortex following electrical stimulation of afferent pathways.— *Exp. Brain Res.*, 1966, vol. 1, N 3, p. 272.
- Wauquier A., Sadowski B. Behavioral measurements of excitability changes in reward sites in the dog: a frequency dependent effect.— *Physiol. Behav.*, 1978, vol. 21, N 2, p. 165.
- Weinberger N. M., Velasco M., Lindsay D. B. The relationship between cortical synchrony and behaviour inhibition.— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1967, vol. 23, N 4, p. 297.
- Werka T., Skar J., Ursin H. Exploration and avoidance in rats with lesions in amygdala and the piriform cortex.— *J. Comp. and physiol. Psychol.*, 1978, vol. 4, p. 672.
- White J. C. Operations for the relief of pain in the dorso and extremities: evaluation of their effectiveness over long period.— In: Pain / Ed. A. Soulairec et al. Acad. Press, 1968.
- Willis W. D., Trevino D. Z. et al. Responses of primate spinothalamic tract neurons to natural stimulation of hindlimb.— *J. Neurophysiol.*, 1974, vol. 37, N 2, p. 358.
- Wilson V. J. Physiological pathways through the vestibular nuclei.— In: International review of neurobiology. N. Y.: L.: Academic Press, 1972, vol. 15, p. 27.
- Wilson V. J., Kato M. et al. A single-unit analysis of the organisation of Deiters' nucleus.— *J. Neurophysiol.*, 1967, vol. 30, N 3, p. 603.
- Wise R. A. Catecholamine theories of reward: A critical review.— *Brain Res.*, 1978, vol. 152, N 2, p. 215—247.
- Wilson V. J., Peterson B. W. Peripheral and central substrates of vestibulospinal reflexes.— *Physiol. Rev.*, 1978, vol. 58, N 1, p. 80.
- Wyler A., Prim M. Operant conditioning of tonic neuronal firing rates from single units in monkey motor cortex.— *Brain Res.*, 1976, vol. 117, N 3, p. 498.
- Yeomans J. S. Quantitative measurement of neural post-stimulation excitability with behavioral methods.— *Physiol. Behav.*, 1975, vol. 15, N 5, p. 593.
- Yeomans J. S., Davis J. K. Behavioral measurement of the post-stimulation excitability of neurons mediating self-stimulation by varying the voltage of paired pulses.— *Behav. Biol.*, 1975, vol. 15, N 4, p. 435.
- Yokota T., Fajimori B. Effects of brain stem stimulation upon hippocampal electrical activity, somatomotor reflexes and autonomic functions.— *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1964, vol. 16, N 4, p. 375.
- Zakusov V. V., Ostróvskaya R. U., Kozhechkin S. N. Further evidence for GABA-ergic mechanisms in the action of benzodiazepines.— *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 1977, vol. 229, N 1/2, p. 313.
- Zbrozyna A. W. The anatomical basis of the patterns of autonomic and behavioural response effected via the amygdala: The rhinencephalon and related structures.— *Progr. Brain Res.*, 1963, vol. 3, p. 50.

- Zbrozyna A. W.* The organisation of the defence reactions elicited from amygdala and its connections.— In: The neurobiology of the amygdala / Ed. B. E. Eleftheriou. N. Y.: Plenum Press, 1972, p. 95.
- Zernicki B.* Pretrigeminal cat.— *Brain Res.*, 1968, vol. 9, N 1, p. 1.
- Zernicki B.* Isolated cerebrum of midpontine pretrigeminal preparation: a review.— *Acta biol. exp.*, 1964, vol. 24, p. 247.
- Zernicki B., Michalski A.* Instrumental ocular conditioning in acute pretrigeminal cat.— *Acta neurobiol. exp.*, 1978, vol. 38, N 1, p. 71.
- Zernicki B., Kossut M.* Pretrigeminal kitten.— *Acta Neurobiol., Exp.*, 1976, vol. 36, N 3, p. 389.
- Zernicki B., Oreher B.* Some properties of the acute midpontine pretrigeminal cat.— *Acta biol. exp.*, 1967, vol. 27, N 1, p. 123.
- Zernicki B., Dreher B.* Studies on the visual fixation reflex. I. General properties of the orientation fixation reflex in pretrigeminal and intact cat.— *Acta biol. exp.*, 1965, vol. 25, N 3, p. 187.
- Zernicki B., Oselowska E.* Conditioning and differentiation in the chronic midpontine pretrigeminal cat.— *Acta biol. exp.*, 1963, vol. 23, N 1, p. 25.
- Zernicki B., Dreher B., Warga M.* Charakteristika obshchich svoisty refleksa fiksatsi wzora u pretrigeminalnykh i intaktnykh koshkek.— In: *Nerwnye mekhanizmy dvigatelnoi deyatelnosti* / Red. W. E. Asratian. M.: Nauka, 1966, s. 399.
- Zielinski K.* Stimulus intensity and prefrontal lesion effects on latencies of the bar-pressing avoidance response in cats.— *Bull. Acad. pol. sci. Ser. Sci. Biol.*, 1972a, vol. 20, S. 822.
- Zielinski K.* Effects of prefrontal lesions on avoidance and escape reflexes.— *Acta neurobiol. exp.*, 1972b, vol. 32, N 2, p. 393.
- Zielinski K.* Changes in avoidance response latencies after prefrontal lesions in cats: group versus individual data.— *Acta neurobiol. exp.*, 1974, vol. 34, N 4, p. 477.
- Zielinski K.* Wplyw uszkodzen okolicy przedczolowej mozgu na obronne odruchy warunkowe.— *Acta physiol. pol.*, 1975, vol. 26, suppl. 11, s. 83.

ОГЛАВЛЕНИЕ

АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ИНТЕГРАТИВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА	
Дифференцировка сторон тела у спинальных кошек с сохранными вентральными и вентролатеральными столбами. <i>З. Афельт</i>	4
Особенности тормозной координации активности пейронов латераль- ного вестибулярного ядра Дейтерса. <i>В. В. Фапарджян, В. А. Саркисян</i>	10
Тормозные межканализаторные взаимодействия в стволовых реле со- мато-сенсорного и слухового анализаторов. <i>В. П. Подачин, Т. С. Нау- мова, О. М. Карцева, И. И. Бабиченко</i>	19
Роль моторного компонента при нейрональной интеграции аудиови- зуального рефлекса нацеливания. <i>Г. Зиегмунд, Г. Сантибанец</i>	27
Саккадические движения глаз и некоторые феномены ощущения. <i>Т. Радил-Вейс, Л. Митрани, В. Божков, А. Якимов, С. Матвеев, Г. Ду- митров</i>	33
Роль медиальных ядер таламуса в поведении. <i>В. И. Казаков</i>	39
Эффект «воспламенения» (kindling effect) при стимуляции амигдалы у кошек: поведенческие и ЭЭГ реакции, изменения зрительных вы- званных потенциалов и их циклов восстановления. <i>С. Димов, Д. Пецев, Д. Попиванов</i>	49
Роль септальной области в анализе интеро- и экстероцептивных раз- дражителей у крыс. [<i>Д. Домбровска</i>], <i>Б. Май, Р. Плюта</i>	64
Асимметрия функциональных отношений переднего мозга в условиях одностороннего выключения сомато-сенсорных путей мозгового ство- ла. <i>И. И. Любимов</i>	69
Высшая нервная деятельность в изолированном большом мозге кош- ки с перерезкой ствола мозга на претригеминальном уровне. <i>Б. Жер- ницкий</i>	78
Корковое торможение как основной механизм адаптивной модуляции высших сенсорных функций. <i>И. А. Шевелев, Н. Н. Вердеревская, И. В. Максимова, В. Г. Марченко, В. М. Каменкович, В. П. Мещеря- ков</i>	86
Факторы, определяющие ход выработки рефлекса избегания. <i>Т. Вер- ка, Э. Якубовска, К. Зелински</i>	94
Пластические перестройки межнейронных взаимоотношений в про- цессе выработки временной связи. <i>Г. А. Варганян, Б. Т. Мороз</i>	101
Спектрально-корреляционные характеристики биоэлектрической ак- тивности неокортекса при формировании простой временной связи. <i>Р. А. Павлыгина, Я. Хори, А. К. Маликова</i>	109
Роль динамики пространственных соотношений величин потенциалов коры в регуляции поведения животных. <i>И. Н. Клипст, А. В. Коринев- ский, Н. С. Курова</i>	119
Роль соотношений частотных характеристик потенциалов коры и под- корковых образований мозга кролика для проявления некоторых вы- дов внутреннего торможения. <i>Т. М. Ефремова, А. Т. Морозов, В. П. Маркин</i>	132

Фронтальный неокортекс как звено целостной тормозной системы мозга. <i>И. Ю. Беленков</i>	143
Поведение как система настройки мозга на соподчиненный ряд положительных и отрицательных сигналов. <i>Ю. Г. Кратин</i>	151

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА

Идентификация методом автордиографии корковых пейропов поля 17, избирательно накапливающих ГАМК. <i>Т. Л. Дэвис, К. Турлейски, П. С. Стерлинг</i>	158
Особенности тормозного действия серотонинергических структур лимбической системы на условные и безусловные пищевые рефлексы у кошек. <i>Г. Г. Гасанов, Э. М. Меликов, Р. Ш. Ибрагимов</i>	164
Анализ активирующего и тормозного влияния транквилизаторов на динамику условнорефлекторного поведения при хроническом эмоциональном стрессе. <i>А. В. Вальдман</i>	172
О действии субстанции «Р» и ее аналогов на процессы обучения и сна у нормальных и подвергнутых влиянию хронического стресса крыс. <i>К. Гехт, М. Г. Айрапетянц, М. Поннай, П. Осме, И. П. Левшина, И. А. Коломейцева, Е. Вахтель</i>	185
Роль внеклеточного калия в деполяризации первичных афферентных волокон. <i>Л. Выклицкий, Е. Сикова</i>	193
Чувствительная поведенческая модель для изучения действия психомиметиков на крысах. <i>Г. Финк, Р. Моргенштерн, В. Элсер</i>	202
К нейрехимии подкрепления. <i>К. И. Крузиков</i>	206

МОТИВАЦИОННО-ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Сон как активационный и инстинктивный процесс. <i>И. Лат</i>	215
Оперантное обусловливание импульсной и медленноволновой активности мозга как операционный принцип системной интеграции в процессах обучения. <i>В. В. Трубачев</i>	227
Сенсорные механизмы натуральных форм поведения в онтогенезе. <i>К. В. Шулейкина, С. Н. Хаятин, Л. П. Дмитриева</i>	237
Формирование интегративных форм мотивационного и эмоционального поведения у собак в разные возрастные периоды. <i>В. Г. Кассиль, Л. А. Ватаева</i>	247
Возбудимость нейронов системы вознаграждения в зависимости от временных соотношений между импульсами раздражающего тока. <i>Б. Садовски, Я. Райковски</i>	258
Поведение животных при самостимуляции некоторых лимбических структур мозга. <i>Ц. А. Орджоникидзе, Л. Д. Пхакадзе, И. В. Абашидзе</i>	268
Электростимуляция гиппокампа и реакции активного избегания у кошек. <i>С. Гралевич, К. Гралевич</i>	277
Физиологические механизмы, определяющие длительность нажатия на педаль при самостимуляции мозга. <i>Г. А. Григорьян, Р. М. Мещерский</i>	286
Два к одному: индивидуальные особенности условной реакции избегания у крыс при болевом раздражении другой особи. <i>И. В. Симонов, Ф. А. Бразовская, В. Вецель, Д. Э. Партев, М. Л. Пигарева</i>	292
ЛИТЕРАТУРА	302

