

13. *Bekesy G.* Zur theorie des hörens: Die schwingungstform der basilar membran.— *Physik. Zeits.*, 1928, 29, N 5, s. 793—810.
14. *Evans E. F., Whitfield J. C.* Classification of unit responses in the auditory cortex of the unanesthetized and unrestrained cat.— *J. Physiol.*, 1964, 171, N 3, p. 476—493.
15. *Gardner E. P., Costanzo R. M.* Spatial interaction of multiple-point stimuli in primary somatosensory cortical receptive of alert monkeys.— *J. Neurophysiol.*, 1980, 43, N 2, p. 420—443.
16. *Gardner E. P., Costanzo R. M.* Temporal integration of multiple-point stimuli in primary somatosensory cortical receptive fields of alert monkeys.— *Ibid.*, p. 444—468.
17. *Goldstein M., Hall J. L., Butterfield B. O.* Single unit activity in primary auditory cortex of unanesthetized cats.— *J. Acoust. Soc. America*, 1968, 43, N 3, p. 444—455.
18. *Hartline H. K., Ratliff F.* Inhibitory interaction of receptor units in the eye of limulus.— *J. Gen. Physiol.*, 1957, 40, N 2, p. 357—376.
19. *Helmholtz H. L. F.* Die lehre von den tonempfindungen als physiologische grundlage für die theorie der musik.— *Braunschweig: Viewig und sohn*, 1863.—130 p.
20. *Helweg F. C., Schultz W., Creutzfeldt O. D.* Extracellular and intracellular recordings from cat's cortical whisker projection area: thalamocortical response transformation.— *J. Neurophysiol.*, 1977, 40, N 3, p. 463—479.
21. *Hind J. E., Rose J. E., Davies P. W. et al.* Unit activity in the auditory cortex.— In: *Neural mechanisms of the auditory and vestibular systems*. Thomas: Springfield, 1960, p. 201—210.
22. *Janig W., Spenser W. A., Younkin S. Y.* Spatial and temporal features of afferent inhibition of thalamocortical relay cells.— *J. Neurophysiol.*, 1979, 49, N 6, p. 1450—1460.
23. *Krijvic K., Randic M., Straugan D. W.* Nature of a cortical inhibitory process.— *J. Physiol.*, 1966, 184, N 1, p. 49—77.
24. *Laskin S. E., Spenser W. A.* 1. Cutaneous masking. 2. Geometry of excitatory and inhibitory receptive fields of single units in the somatosensory cortex of the cat.— *J. Neurophysiol.*, 1979, 49, N 5, p. 1061—1082.
25. *Oonishi S., Katsuki L.* Functional organization and integrative mechanisms in the auditory cortex of the cat.— *Jap. J. Physiol.*, 1965, 15, N 4, p. 342—365.
26. *Oscarsson O., Rosen J., Sulg J.* Organization of neurones in the cat cerebral cortex that are influenced from group I muscle afferents.— *J. Physiol.*, 1966, 183, N 1, p. 189—210.
27. *Szentagothai J.* The moduli concept in cerebral cortex architecture.— *Brain Res.*, 1975, 95, N 3, p. 475—496.
28. *Woolsey C. N., Walzl E. M.* Topical projection of nerve fibers from local regions of the cochlea to the cerebral cortex of the cat.— *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1942, 71, N 6, p. 315—344.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Поступила 05.05.85

УДК 612.825+612.822+612.014.42

Ю. Г. Кратин, С. С. Пантелеев

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ И ДИНАМИКА РЕАКЦИЙ ВОЗБУЖДЕНИЯ И ТОРМОЖЕНИЯ ПОПУЛЯЦИЙ НЕЙРОНОВ ПРИ АКТИВАЦИИ МОЗГА РАЗНОМОДАЛЬНЫМИ СТИМУЛАМИ

На ничем не подкрепляемые раздражители умеренной силы, когда ориентировочный двигательный рефлекс и сопровождающие его вегетативные сдвиги не регистрируются, в мозге наблюдаются различные электрические реакции, отражающие восприятие внешних воздействий и их анализ. Это изменения электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в виде активации ритмики, разного рода вызванные потенциалы [6, 7], клеточные реакции. Последние довольно разнообразны и описаны для различных отделов мозга. В частности, в соматосенсорной, слуховой и других зонах коры выявлены сложные формы ответов в виде фазных изменений частоты импульсации: начальное учащение сменяется урежением или полным торможением разрядов с последующим возвращением к фоновой активности, чему может предшествовать период вторичного повышения частоты. Смена фаз охватывает период 500—1800 мс и может многократно повторяться в последствии [5, 11, 15]. При исследовании мультиклеточной импульсации (МКИ) подобные яв-

ления в сенсомоторной коре кошки наблюдались при стимуляции специфических ядер таламуса [3] и при действии раздражителей разной модальности [9].

При повторении «индифферентных» раздражителей происходит угашение реакции активации ЭЭГ — «привыкание», что рассматривается как простейшая форма научения. При исследовании угасательного торможения на нейрональном уровне обнаружилось, что реакции нейронов многообразны [2, 13]; часть нейронов не проявляет способности к привыканию, реакции других угасают с различной скоростью. У нервных клеток «активного» типа начальная вспышка частых разрядов с повторением стимулов сокращается, при «тормозном» типе ответов период торможения у одних нейронов удлиняется, у других — сокращается [2, 4]. При фазном характере ответов повторение стимулов приводит к сокращению времени первичного и вторичного возбуждений, фаза торможения укорачивается и постепенно заполняется спайками [12, 14]. Считают, что пауза торможения является результатом суммации ТПСР, показано развитие в этот период гиперполяризации, прекращение разрядов связывают с механизмом возвратного торможения [11, 15, 16].

Мы обратились к методу регистрации мультиклеточной импульсации (МКИ) с целью выяснения параметров реакций популяций нейронов при разовых и повторных воздействиях раздражителей разной модальности, выявления специфических и неспецифических характеристик этих реакций, которые их отличают, с одной стороны, от генерализованных электроэнцефалографических ответов, с другой — от реакций отдельных нейронов. Это представляется весьма интересным прежде всего потому, что популяция нейронов — это уже определенным образом организованная микросистема, функциональное объединение нервных клеток на низшем уровне. Поэтому изучение активности популяций — это выявление сравнительно простых, но уже интегративных сторон деятельности нервной системы, что имеет значение для понимания аналитической деятельности мозга. Конкретным видом такой деятельности является угасательное торможение. Кроме того, сопоставление МКИ с ЭЭГ представляет специальный интерес для понимания природы неспецифической активации мозга, играющей значительную роль в его интегративных функциях [7].

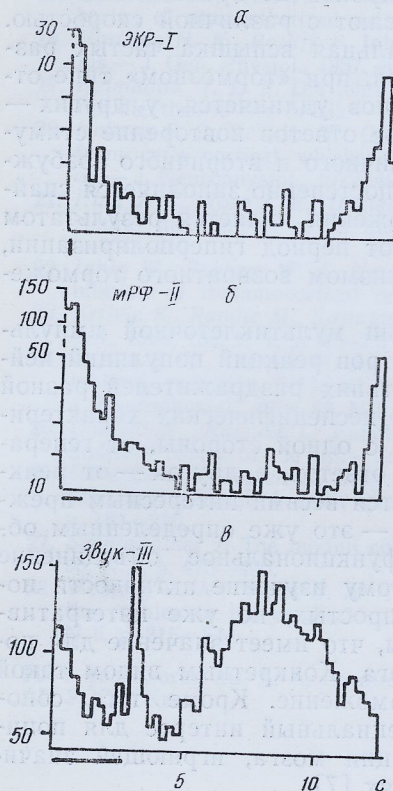
Методика

Опыты проведены на шести нормальных, необездвиженных кошках в хронических условиях. Животным предварительно под наркозом в соматосенсорную зону коры вживляли 6—8 полумикроэлектродов (диаметр кончика 30 мкм) и макроэлектроды для записи ЭЭГ, а также для стимуляции током мезенцефалической ретикулярной формации (мРФ). ЭЭГ записывали одновременно с МКИ при отведении от полумикроэлектрода методом фильтрации и от макроэлектродов — обычным способом. Осуществляли электрокожное раздражение (ЭКР) передней контралатеральной лапы одиночным импульсом тока, звуковое — тоном частотой 2 кГц, и стимуляцию мРФ импульсным током (300 имп/с, импульс 1 мс, длительность серии 0,5 с). Интенсивность раздражителей подбирали так, чтобы они, не вызывая ориентировочного рефлекса, приводили к заметной активации ЭЭГ длительностью 3—6 с. Раздражители применяли в случайном порядке одиночно или сериями с интервалом 1—2 мин, необходимым для восстановления фона ЭЭГ покоя.

Суммарную МКИ посредством формирователя-дискриминатора разделяли на три независимых амплитудных уровня, записывали в таком виде на четырехканальном магнитографе и одновременно с ЭЭГ регистрировали на фотопленке и на ленте электроэнцефалографа. Анализируемые отрезки (10 с до стимула и 15 после него) делили при обработке на бины по 250 мс. Обработку вели на мини-ЭВМ «Электроника ДЗ-28». Подсчитывали среднюю частоту импульсации и статистические показатели. Подробнее методика описана ранее [9].

Результаты

При действии упомянутых раздражителей разных модальностей в качестве типичного ответа популяций нейронов выявлено трехфазное изменение МКИ: фаза возбуждения — фаза торможения — фаза вторичного возбуждения с переходом к фоновой ритмике. В преобладающем числе случаев встречаются первые две фазы. Важной особенностью является то, что обе они — как фаза возбуждения, так и фаза



торможения — протекают на монотонном фоне активации ЭЭГ. Первая фаза протекает примерно одинаково на всех амплитудных уровнях. Фаза торможения лучше всего выражена на высшем амплитудном уровне, когда наблюдается полное временное прекращение разрядов, менее выражено это на уровне средних амплитуд. На низшем амплитудном уровне фаза торможения проявляется в урежении МКИ. В ответ на стимул одновременно с развитием первой фазы МКИ в ЭЭГ возникает реакция активации, которая в соматосенсорной зоне продолжается на протяжении первой и второй фаз реакции МКИ. Фоновая ритмика ЭЭГ восстанавливается к концу фазы торможения реакции МКИ. Вслед за этим часто отмечается третья

Рис. 1. Усредненные графики изменений частоты МКИ при первых применениях ЭКР (а), стимуляции МРФ (б) и звука (в).

По горизонтали — время в с, по вертикали — среднее число импульсов в бине (бин-250 мс). I, II, III — соответственно высший, средний и низший амплитудные уровни импульсации; под графиками: вертикальная черта — ЭКР, короткая горизонтальная — стимуляция МРФ, длинная горизонтальная — включение звука.

фаза реакции МКИ — фаза вторичного возбуждения, постепенно переходящая в фоновую «ритмику» разрядов.

Примерно такое же чередование фазных процессов происходит и при использовании других видов стимуляции, хотя в развитии фаз имеются и некоторые специфические черты. Это показано на усредненных графиках (рис. 1). Наряду с ЭКР (а), демонстрируется влияние прямой стимуляции МРФ (б) и звука (в). Во всех случаях видна первая фаза реакции при включении стимула. При стимуляции МРФ она более растянута во времени по сравнению со всплеском на ЭКР, что, видимо, объясняется более длительным действием раздражителя (одиночный импульс при ЭКР и серия импульсов в течение 0,5 с при стимуляции МРФ). На звук длительностью 3 с первая фаза соответственно еще более растянута во времени и, кроме того, регистрируется «эффект выключения». Затем везде следует пауза: длительная при ЭКР и стимуляции МРФ и более короткая — при действии тона. Зато третья фаза — вторичного возбуждения — оказывается довольно продолжительной в период последействия звука и короткой при ЭКР и раздражении МРФ. Еще раз подчеркнем, что первые две фазы ответа (возбуждения и торможения) протекают всегда на фоне активации ЭЭГ.

Вероятность появления описанной картины изменений средней частоты МКИ составляла: для ЭКР $p=0,86 \pm 0,12$, для стимуляции МРФ $p=0,87 \pm 0,12$ и для звука $p=0,6 \pm 1,0$. Длительность первых двух фаз для ЭКР и стимуляции МРФ варьировала в пределах 1,5—5,7 с, причем фаза торможения намного превышала фазу возбуждения (для

ЭКР и стимуляции мРФ длительность фаз возбуждения и торможения соответственно составляла: 1,7/5,2 и 1,4/5,3 с). Третья фаза вторичного возбуждения, как уже говорилось, появляется не всегда и по параметрам наиболее вариабельна.

Реакции нейронных популяций отнюдь не исчерпывались рассмотренной картиной типичных изменений. Они многообразны, фазы не всегда были четко выражены, наблюдались и другие паттерны ответов, которые иногда начинались прямо с фазы торможения.

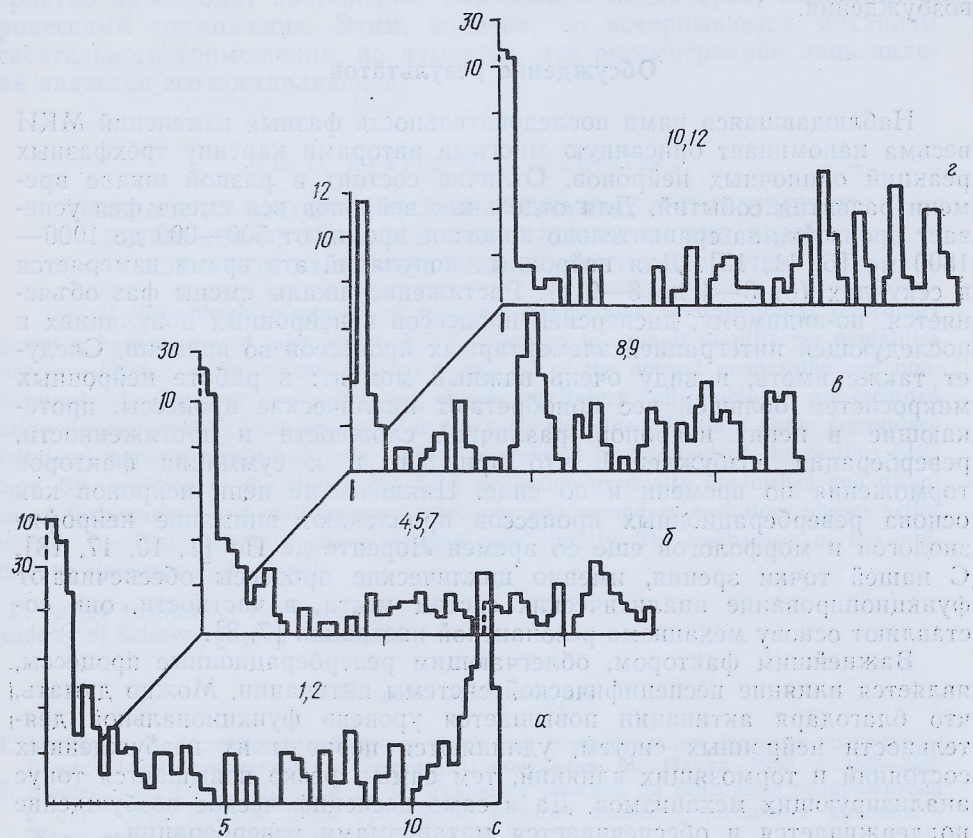


Рис. 2. Динамика изменений средней частоты разрядов МКИ в сомато-сенсорной зоне С1 при начальной (1, 2 применения ЭКР), промежуточной (4, 5, 7 применения ЭКР) и конечной (8, 9 применения ЭКР) стадиях угашения реакции активации ЭЭГ. Верхний график — при спонтанном растормаживании активации ЭЭГ (10, 12 применения ЭКР). По горизонтали — время в с, по вертикали — среднее число импульсов в бине. МКИ максимальной амплитуды. Вертикальные штрихи под графиком — включение ЭКР.

Продолжая те же опыты, мы исследовали повторное действие всех трех видов стимуляции. Уже при сравнительно небольшом числе повторений стимулов в ходе опыта (обычно в пределах 5—15 повторений), происходило угашение реакции активации ЭЭГ и фазных изменений МКИ. Если при первом применении ЭКР наблюдалась вышеописанная картина активации ЭЭГ на протяжении 7 с, и на этом фоне — фазы возбуждения и торможения реакции нейронных популяций, то при 9 пробе того же ЭКР все реакции оказались угашенными. Угашение происходило постепенно и развивалось параллельно: вместе с укорочением периода активации ЭЭГ и ослаблением ее интенсивности сокращались изменения средней частоты МКИ. Это совершалось главным образом за счет фазы торможения и фазы вторичного возбуждения. В этом можно убедиться, обратившись к серии усредненных графиков, иллюстрирующих ход угасательного торможения при повторных пробах ЭКР (рис. 2). При первых двух пробах регистрировалась активация ЭЭГ и все три фазы реакции МКИ (а). Но уже при 4 и 5 ЭКР фаза торможения уменьшилась по длительности и почти совсем исчез-

ла фаза вторичного возбуждения (б). При дальнейшем действии (8, 9) того же раздражителя долго сохранялась только фаза начального возбуждения, другие перестали выделяться из фоновой МКИ (в).

В ответ на 10 и 12 включения ЭКР произошло спонтанное восстановление реакции активации ЭЭГ. Как видно из графика (г), одновременно восстановился трехфазный ответ популяций нейронов; наряду с фазой возбуждения, которая до этого лишь немного потеряла в своей интенсивности, восстановилась фаза торможения и фаза вторичного возбуждения.

Обсуждение результатов

Наблюдавшаяся нами последовательность фазных изменений МКИ весьма напоминает описанную многими авторами картину трехфазных реакций одиночных нейронов. Отличие состоит в разной шкале времени развития событий. Для отдельных нейронов вся смена фаз успевает произойти за сравнительно короткое время: от 500—600 до 1000—1800 мс [5, 11, 15]. Для нейронных популяций это время измеряется в секундах (от 3—4 до 8—9 с). Растяжение шкалы смены фаз объясняется, по-видимому, дисперсией процессов в нейронных популяциях и последующей интеграцией элементарных процессов во времени. Следует также иметь, в виду очень важный момент: в работе нейронных микросистем большой вес приобретают циклические процессы, протекающие в цепях нейронов различной сложности и протяженности, реверберация возбуждений, что приводит и к суммации факторов торможения по времени и по силе. Циклические цепи нейронов как основа реверберационных процессов привлекают внимание нейрофизиологов и морфологов еще со времен Лоренте де Но [1, 10, 17, 18]. С нашей точки зрения, именно циклические процессы обеспечивают функционирование аналитических систем мозга, в частности, они составляют основу механизма резонансной настройки [7, 8].

Важнейшим фактором, облегчающим реверберационные процессы, является влияние неспецифической системы активации. Можно думать, что благодаря активации повышается уровень функциональной деятельности нейронных систем, удлиняются периоды их возбужденных состояний и тормозящих влияний, тем самым резко повышается тонус анализирующих механизмов. Да и само неспецифическое возбуждение поддерживается и обеспечивается механизмами реверберации.

Весьма интересным фактом, как мы полагаем, является развертывание двух противоположных по знаку фаз реакции МКИ — первой (фазы возбуждения) и второй (фазы торможения) на монотонном фоне активации ЭЭГ. На первый взгляд это указывает на независимость процессов, протекающих в микросистемах нейронных популяций и в макросистеме генерализованного активирующего возбуждения. Но оба процесса имеют сходные черты. Прежде всего очевидно, что и тот, и другой являются в значительной мере неспецифическими, так как каждый из них протекает примерно одинаково при разных видах стимуляции. Правда, как мы видели, реакции МКИ имеют и специфические признаки, поскольку при разных стимулах фазы ответов отличаются по длительности, по форме усредненных графиков изменения частоты разрядов и по другим параметрам. Главным же доводом в пользу наличия связи между рассматриваемыми процессами является динамика их развития в ходе угасательного торможения.

Факт параллельного угашения реакции активации и трехфазного ответа популяций нейронов заставляет задуматься как о взаимосвязи обоих явлений, так и о том, каким образом может осуществляться их взаимовлияние. Исследователи функций кортикальных нейронов справедливо считают, что наблюдаемая в реакциях на раздражители фаза торможения способствует ограничению распространения возбуждения по коре мозга, его концентрации, что улучшает анализ раздражителей [11]. Можно полагать, что одновременно с концентрацией специфиче-

ского возбуждения, действующего в модально определенных проекционных зонах, происходит и постепенное ограничение неспецифической активации в коре больших полушарий. Из коры это ограничение распространяется и на неспецифические образования таламуса и среднего мозга. В свою очередь, ослабление активации мозга снижает тонус аналитических микросистем, что и отражается в сокращении фазных реакций МКИ. В этом предполагаемом механизме угасательного торможения, несомненно, участвуют и гуморальные факторы, в частности, вероятно происходит постепенное накопление медиаторов, связанных с процессами торможения. Этим, конечно, не исчерпывается механизм угасательного торможения, но думается, что рассмотренная цепь явлений является его составляющей.

Yu. G. Kratin, S. S. Panteleev

INTERACTION AND DYNAMICS OF EXCITATORY AND INHIBITORY RESPONSES OF NEURONAL POPULATIONS TO THE BRAIN ACTIVATION BY STIMULI OF DIFFERENT MODALITIES

Typical three-phasic responses of neuronal populations (multineuronal recording), against a background of monotonous EEG activation to stimuli of different modalities were investigated in the somato-sensory cortex SI of the normal unanaesthetized non-restrained cats. The first two contrasting phases (excitatory and inhibitory) are recorded during the monotonous EEG activation to the same stimulus. The third phase (secondary excitation) appears rarely and only against a restored background of the resting EEG stage. By repetition of the stimuli the EEG activation gradually diminished and disappeared (habituation) and multineuronal inhibitory and secondary excitatory phases extinguished. The first excitatory phase changed only slightly. The mechanism of the inhibition by extinction is discussed.

I. P. Pavlov Institute of Physiology,
Academy of Sciences, USSR, Leningrad

Список литературы

1. Верцеев М. Активность нейронных сетей при осуществлении функции познания.— В кн.: Нейрофизиологические механизмы поведения. М.: Наука, 1982, с. 199—222.
2. Виноградова О. С., Линслей Д. Ф. Угашение реакций на сенсорные раздражители в одиночном нейроне коры зрительной области неанестезированного кролика.— Журн. высш. нерв. деятельности, 1963, 3, № 2, с. 207—217.
3. Гасанов У. Г. Системная деятельность корковых нейронов при обучении.— М.: Наука, 1981.—112 с.
4. Дубровинская Н. В. Реакции нейронов переднего двухолмия при повторных применениях стимула.— В кн.: Ориентировочный рефлекс и внимание. М.: Наука, 1966, с. 80—81.
5. Кондратьева И. Н., Володин Б. И. Циклы восстановления реакций нейронов зрительной области коры большого мозга кролика после вспышки света.— Журн. высш. нерв. деятельности, 1966, 16, № 5, с. 874—881.
6. Кратин Ю. Г. Электрические реакции мозга на тормозные сигналы.— Л.: Наука, 1967.—258 с.
7. Кратин Ю. Г. Анализ сигналов мозгом.— Л.: Наука, 1977.—240 с.
8. Кратин Ю. Г., Зубкова Н. А., Лавров В. В. и др. Зрительные пути и система активации мозга.— Л.: Наука, 1982.—158 с.
9. Кратин Ю. Г., Пантелеев С. С. Соотношение между неспецифическим и специфическим возбуждением в соматосенсорной коре кошки при разномодальной стимуляции.— Физиол. журн. СССР, 1979, 65, № 8, с. 1181—1189.
10. Ливанов М. Н., Лебедев А. Н., Красавин В. А. Значение «спонтанной» активности нейронов для цепных реактивных процессов.— Журн. высш. нерв. деятельности, 1966, 16, № 2, с. 292—297.
11. Серков Ф. Н. Электрофизиология высших отделов слуховой системы.— Киев: Наук. думка, 1977.—214 с.
12. Скребницкий В. Г., Гапич Л. И. Микроэлектродное исследование угашения реакций нейронов зрительной коры бодрствующего кролика на действие звукового стимула.— Физиол. журн. СССР, 1967, 53, № 8, с. 906—910.
13. Соколов Е. Н. Механизмы памяти.— М.: Изд-во Моск. ун-та, 1969.—176 с.
14. Соколов Е. Н. Нейрональные механизмы ориентировочного рефлекса.— В кн.: Физиология высшей нервной деятельности. М.: Наука, 1970, с. 238—267. (Руководство по физиологии; Ч. I).